

KEUHKOSYÖVÄN BRAKYTERAPIAN VAIKUTTAVUUS TAYSISSA
2000-LUVULLA

Katarina Kuusela
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen laitos
Maaliskuu 2013

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö

KATARINA KUUSELA: KEUHKOSYÖVÄN BRAKYTERAPIAN VAIKUTTAVUUS TAYSISSA 2000-LUVULLA

Kirjallinen työ, 42 s.
Ohjaaja: Dosentti Seppo Saarelainen

Maaliskuu 2013

Avainsanat: brakyterapia, keuhkosyöpä, palliatiivinen hoito, sädehoito

Työn nimi on keuhkosyövän brakyterapian vaikuttavuus TAYSissa 2000-luvulla. Keuhkosyöpä on yksi yleisimmistä Suomessa esiintyvistä syövästä, ja se on myös yksi suurimmista syöpäkuolemien aiheuttajista. Keuhkosyövän palliatiivisella hoidolla voidaan lisätä potilaiden elossaoloaikaa ja helpottaa syöpäkasvaimen aiheuttamia oireita. Brakyterapia on yksi keuhkosyövän palliatiivinen hoitomuoto, jolla voidaan hoitaa intrabronkiaalista eli keuhkoputken sisäistä kasvainta. Aikaisempien tutkimusten valossa brakyterapia pidentää elossaoloaikaa, ja se myös helpottaa syöpäkasvaimesta aiheutuvia oireita.

Työn tarkoituksena on ollut seurata kaikkia intrabronkiaalisen kasvaimen takia brakyterapialla hoidettuja potilaita Taysissa vuosien 2000 ja 2011 välisenä aikana. Potilaita tutkimuksessa on 105, ja työssä on tutkittu elossaoloaikaan vaikuttavia tekijöitä. Tilastollisena menetelmänä on käytetty Kaplan-Meier -analyysia.

Tulosten mukaan elossaoloaikaan vaikuttavia tekijöitä ovat toimintakykyluokka, syöpätyyppi sekä brakyterapian vaikutus kasvaimeen. Akuutisti kuolemaan johtavien komplikaatioiden määrä oli vähäinen. Brakyterapiaa voidaan näin ollen pitää keuhkosyövän hyvänä palliatiivisena hoitona.

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	1
1.1	Keuhkosityöpä.....	1
1.1.1	Yleisyys ja ennuste.....	1
1.1.2	Patologia.....	1
1.1.3	Vaaratekijät.....	3
1.1.4	Oireet ja löydökset	4
1.1.5	Diagnostiikka ja levinneisyysmääritykset.....	5
1.1.6	Suorituskyvyn arviointi.....	10
1.1.7	Ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoito	10
1.1.8	Pienisoluisen keuhkosityövän hoito	13
1.2	Sädehoito.....	15
1.3	Brakyterapia	17
1.4	Keuhkosityövän brakyterapian tuloksellisuus.....	21
2	TUTKIMUSMETODI	28
2.1	Aineisto ja menetelmät.....	28
3	TULOKSET	30
4	POHDINTA.....	39
5	LÄHDELUETTELO.....	40

JOHDANTO

1.1 Keuhkosyöpä

1.1.1 Yleisyys ja ennuste

Keuhkosyöpä on miesten toiseksi yleisin ja naisten neljänneksi yleisin syöpä Suomessa. Syöpärekisterin mukaan Suomessa todettiin vuonna 2010 uusia keuhkojen ja henkitorven syöpiä 2362, joista miehillä 1628 ja naisilla 748. Miehillä keuhkosyöpä aiheuttaa eniten syöpäkuolemia, naisilla toiseksi eniten. Miehillä keuhkosyöpätapausten yhden vuoden elossaolo-osuus on 32% ja viiden vuoden elossaolo-osuus 8%. Naisilla yhden vuoden elossaolo-osuus on 41% ja viiden vuoden elossaolo-osuus 13%. Levinneisyysaste on tärkein ennustetekijä. Myös ikä vaikuttaa ennusteeseen. Iäkkäiden potilaiden elossaololuvut ovat selvästi pienempiä kuin nuorempien. (Suomen syöpärekisteri.)

1.1.2 Patologia

Keuhkosyövät ovat histogeneettisesti lähtöisin ilmateiden epiteliaalisista tai neuroendokriinisistä soluista. Histologisesti keuhkosyöpä jaetaan kahteen pääluokkaan, ei-pienisoluiset karsinoomat (NSCLC = non-small cell lung cancer) ja pienisoluiset karsinoomat eli mikrosellulaarikarsinoomat (SCLC = small cell lung cancer). Näihin ryhmiin kuuluu kuitenkin histologisesti hyvin

heterogeeninen joukko tuumoreita, ja WHO luokittelee keuhkotuumorit histologisesti yhdeksään eri tyyppiin: 1) levyepiteelikarsinooma, 2) pienisolukarsinooma, 3) adenokarsinooma, 4) suurisolainen karsinooma, 5) adeno-levyepiteelikarsinooma, 6) pleomorfiset tai sarkomatoottiset karsinoomat, 7) karsinoidituumorit, 8) sylkirauhastyypiset karsinoomat ja 9) luokittelemattomat karsinoomat. Keuhkosyövän jaottelulla ei-pienisoluisen ja pienisoluisen pääluokkaan on ollut hoidon kannalta suuri merkitys jo pitkään. Aiemmin ei-pienisoluisen keuhkosyövän määrittelyllä histologisiin alatyyppeihin on ollut lähinnä ennustetta antava merkitys, mutta nykyään sillä alkaa olla yhä tärkeämpi merkitys hoidon valinnan kannalta. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sisällytti vuonna 2009 ensimmäisen kerran histologisen alatyypin hoitoa määrääväksi tekijäksi ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitosuosituksissa. (Kulesza ym. 2011.)

Ei-pienisoluisia karsinomia on yli 85 % kaikista keuhkosyöpätapauksista. Ne jaetaan kahteen päätyyppiin: 1) ei-epiteliaalinen karsinooma, johon kuuluu adenokarsinooma, suurisolainen karsinooma sekä muut tyypit ja 2) levyepiteelikarsinooma. Levyepiteelikarsinooma kasvaa tyypillisesti sentraalisesti keuhkoputken sisällä. Se voi ulottautua hilus-alueelle ja mediastiniin, mutta voi myös kasvaa keuhkokudoksessa, jolloin kasvu saattaa olla hitaampaa (Spiro ym. 2007). Se tunnistetaan histologisesti solujen välisten siltojen tai keratinisaation perusteella (Petersen 2011). Levyepiteelikarsinooma jaetaan alatyyppeinä papillaarisiin, kirkassoluisiin, pienisoluisiin ja tyvisoluisiin syöpiin. Adenokarsinooma kattaa noin 40 % ei-pienisoluisista keuhkosyövästä. (Kulesza ym. 2011.) Se on tyypillisesti keuhkoparenkyymissä perifeerinen pyörötuumori tai kasvainmassa, mutta voi myös kasvaa sentraalisesti (Spiro ym. 2007). Se tunnistetaan limaa muodostavasta ominaisuudestaan sekä ominaisista kasvutavoistaan. Adenokarsinooma on hiljattain saanut uuden luokituksen, ja se luokitellaan nyt neljään tyyppiin: 1) adenokarsinooma in situ (AIC), joka on preinvasiivinen leesio, 2) minimaalisesti invasiivinen adenokarsinooma (MIA), 3) invasiivinen adenokarsinooma ja 4) invasiivisen adenokarsinooman erilaiset muunnelmat. (Petersen 2011.) Sekä AIC:lla että MIA:lla on erittäin hyvä ennuste, mikäli niille tehdään poistoleikkaus. NCCN suosittelee, että kaikilta adenokarsinoomaksi luokitelluilta kasvaimilta määritetään histologisen tyypityksen lisäksi EGFR-mutaatio. (Non-Small Cell Lung Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2012.) Suurisolainen karsinooma on huonosti erilaistunut karsinooma, jossa ei ole levyepiteeli-, adeno-, tai pienisoluisen karsinooman sytologista tai histologista erilaistumista, ja sillä on yleensä huono ennuste (Petersen 2011). Se on usein keuhkoparenkyymissä perifeerisesti kasvava tuumori (Spiro ym. 2007). Se jaetaan vielä suurisoluisen neuroendokriiniseen karsinoomaan, basaloidiin karsinoomaan, lymfoepiteliooman kaltaiseen karsinoomaan, kirkassolukarsinoomaan sekä suurisoluisen karsinoomaan jolla on rabadoidisia ominaisuuksia (Kulesza ym. 2011).

Keuhkosyövästä noin 20% on neuroendokriinisiä tuumoreita. Näistä suurin osa on pienisoluista

keuhkosityöpää, joka kattaakin 15% kaikista keuhkosityövistä (Non-Small Cell Lung Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2012). Se on huonosti erilaistunut karsinooma, jolla on huono ennuste. Solut ovat hyvin pienikokoisia. Lisäksi niillä on voimakas neuroendokriininen leviämistäipumus. (Petersen 2011.) NCCN:n hoitosuosituksessa todetaan, että 95% tästä syöpätyypistä saa alkunsa keuhkoista. Loput tapauksista voivat saada alkunsa nenänielusta, ruoansulatuskanavasta, virtsateiden tai sukupuolielinten alueelta. Näillä kaikilla on voimakas leviämistäipumus, ja etäpesäkkeitä muodostuu usein hyvin varhain. (Non-Small Cell Lung Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2012.)

Histologinen luokitus ei ole kuitenkaan aina ole kovin selvä. Tuumorien monimuotoisuus, sekamuotoiset tuumorit ja alatyypien muuttuminen toisikseen viittaavat voimakkaaseen epävakaisuuteen, mikä osaltaan lisää keuhkosityövän pahanlaatuisuutta. On olemassa esimerkiksi tuumoreita, joilla on sekä pienisoluisen että adeno-levyepitelialaisen karsinooman ominaisuuksia. Keuhkosityövän histologinen monimuotoisuus voikin usein tuottaa ongelmia diagnostiikassa. (Petersen 2011.)

Keuhkosityöpä lähettää tyypillisesti metastaaseja luustoon, maksaan, lisämunuaisiin, imusolmukkeisiin, aivoihin ja selkäyttimeen sekä ihoon. Primaarituumorin sijainti määrää yleensä sen, mihin metastaaseja muodostuu. Luustometastaasit voivat sijoittua mihin tahansa, mutta tyypillisimpiä paikkoja ovat aksiaalinen luusto ja proksimaaliset pitkät luut. Maksametastaasit ovat hyvin tyypillisiä keuhkosityövälle, ja niiden esiintyessä on ennuste yleensä huono. Lisämunuaismetastaaseja ja para-aortaalisia imusolmukemetastaaseja esiintyy tyypillisesti pienisoluisen keuhkosityövän yhteydessä. Noin 10%:lla keuhkosityöpäpotilaista on diagnoosihetkellä aivometastaasi. Selkäytimen metastaasit ovat harvinaisempia, ja ne esiintyvät yleensä aivometastaasien yhteydessä. (Spiro ym. 2007.)

1.1.3 Vaaratekijät

Keuhkosityövän tärkein riskitekijä on tupakointi. Centre for Disease Control and Prevention (CDC) toteaa raportissaan, että tupakointi aiheuttaa 90% miesten keuhkosityöpäkuolemista ja 80% naisten keuhkosityöpäkuolemista. Keuhkosityövän riski tupakoitsijoilla riippuu suuresti askivuosien määrästä. Monien tutkimusten perusteella tupakoitsijoilla on moninkertainen riski sairastua keuhkosityöpään verrattuna niihin, jotka eivät koskaan ole tupakoineet. (Centers for Disease Control and Prevention: 2004 The Surgeon General's Report - The Health Consequences of Smoking.) Tupakoinnin lopettaminen vähentää myös merkittävästi keuhkosityövän riskiä. Erään tutkimuksen mukaan

aikuisiällä tupakoinnin aloittaneilla miehillä keuhkosityövän kumulatiivinen riski 75 vuoden iässä oli 10%:a, 6%:a, 3%:a ja 2%:a, kun vastaavat tupakoinnin lopettamisiät olivat 60, 50, 40 ja 30 vuotta (Peto et al 2000). Myös passiivinen tupakointi altistaa keuhkosityövälle, ja tupakansavulle altistuneilla onkin 20-30%:a suurempi riski sairastua keuhkosityöpään (Centers for Disease Control and Prevention: 2006 The Surgeon General's Report – The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke). NCCN toteaa myös radon-kaasun ja asbestin aiheuttavan keuhkosityöpää, ja asbestin arvioidaan aiheuttavan jopa 3-4% keuhkosityöivistä. Muita varmoja altisteita ovat arseeni, kromi, nikkeli, terva, kadmium, beryllium, silika ja diesel-kaasut. Mahdollisia riskitekijöitä ovat myös toistuva keuhkokuume, tuberkuloosin aiheuttama arpi keuhkoissa, perimä sekä muille karsinogeneeneille altistuminen. (Non-Small Cell Lung Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2012.) On myös tutkittu, että erilaisissa työympäristöissä esiintyvä orgaaninen pöly lisää keuhkosityövän riskiä (Peters ym. 2012).

1.1.4 Oireet ja löydökset

Keuhkosityövän oireet liittyvät hyvin pitkälle kasvaimeen kokoon ja sijaintiin sekä sen leviämiseen. Oireet voivat olla hengitystieperäisiä, mutta ovat usein myös syövän yleisoireita tai metastaasin aiheuttamia paikallisoireita. Yleisin oire on yskä, ja sitä esiintyy eri tutkimuksien mukaan 8-75%:lla potilaista. Muita hengitysteihin liittyviä oireita ovat hengenahdistus, rintakipu, veriyskä ja toistuva keuhkokuume. Yleisoireita tai metastaasin aiheuttamia oireita voivat olla luustokivut, kuumeilu, heikotus, laihtuminen, vena cava-oireyhtymä, nielemisvaikeus sekä hengityksen vinkuminen. (Spiro ym. 2007.) Oireet ovat usein epämääräisiä, eivätkä useat keuhkosityövälle tyypilliset oireet johdata epäilemään ensisijaisesti keuhkosityöpää. Erään tutkimuksen mukaan 12,4 % keuhkosityöpäpotilaista olivat oireettomia diagnosointihetkellä. Yleisimmillään potilailla oli kaksi tai kolme oiretta diagnoosihetkellä, ja yleisimmät oireet olivat yskä ja yleisoireet. Näiden jälkeen yleisimpiä oireita olivat hengenahdistus, rintakipu ja veriyskä. Potilaat hakeutuivat tutkimuksiin yleisimmin yskän ja veriyskän takia. Seuraavaksi yleisimpiä hoitoon hakeutumisen syitä olivat rintakipu ja hengenahdistus. Tutkimuksessa seurattiin myös hoitoon pääsyn viivästystä. Nopeimmin jatkotutkimuksiin pääsivät ne potilaat, joilla oli oireena veriyskä tai keuhkoinfektio. Eniten jatkotutkimuksiin pääsyn viivästystä esiintyi niillä potilailla, joilla oireena oli yskä, hengenahdistus tai yleisoireita. (Buccheri & Ferrigno 2004.)

Keuhkosityöpään liittyvä yskä voi aiheutua keuhkoputken ahtaumasta aiheutuvasta keuhkokuumeesta tai suurentuneista imusolmukkeista. Hengenahdistus puolestaan voi aiheutua

keuhkoputken ahtaumasta, atelektasista, keuhkopussi- tai sydänpussinesteestä tai kasvaimen tunkeutumisesta palleahermoon. Ahtaumasta johtuvassa hengenahdistuksessa voidaan usein todeta keuhkojen toispuoleista vinkunaa. Rintakipu on seurausta keuhkopussin, välikarsinan tai rintakehän seinämän ärsytyksestä tai invaasiosta. Rintakivun kuvataan usein olevan jomottava, vaikeasti paikallistettava ja jatkuva, eikä sitä liitetä hengitykseen tai yskimiseen. Kasvaimen paikalliseen leviämiseen liittyviä oireita ovat äänen käheys, keuhkopussi- tai sydänpussineste tai molemmat, vena cava superior -oireyhtymä, Pancoastin oireyhtymä, nielemisvaikeudet sekä palleahermon vaurio ja pallean relaksaatio. Äänen käheys johtuu recurrens-hermon pareesista ja nielemisvaikeudet siitä, että ruokatorvi puristuu. Pancoastin oireyhtymä on keuhkon kärjen karsinooma, ja siihen voi liittyä voimakasta hartia- ja käsikipua, luutuho, Hornerin oireyhtymä ja samanpuoleisen käden ja hartian lihasten surkastuma. Noin kolmasosalla potilaista on metastaasin aiheuttama oire diagnoosihetkellä. Luustometastaasien aiheuttama yleisin oire on kipu. Maksametastaasien aiheuttamat oireet ovat keltaisuus, heikkous ja painon lasku. Aivometastaasit voivat aiheuttaa päänsärkyä, pahoinvointia ja oksentelua, neurologisia puutosoireita, kohtauksia, sekavuutta tai persoonallisuuden muutoksia. Solisluun alapuolella oleva kuoppa on tyypillisin kohta, jossa voidaan havaita metastaasin suurentama imusolmuke. (Spiro ym. 2007.)

1.1.5 Diagnostiikka ja levinneisyysmääritykset

Keuhkojen natiiviröntgenkuva on hyvin usein ensimmäinen diagnostinen askel keuhkosyövän tunnistamisessa (Spiro ym. 2007). Epäilyn varmentamiseksi sekä hoitopäätösten tekemistä varten on aina tehtävä myös mikroskooppinen diagnoosi. NCCN toteaa hoitosuosituksissaan, että mikroskooppisen diagnoosin tarkoituksena on selvittää tuumorin tarkka histologinen tyyppi ja tuumorin levinneisyys, tutkia onko se lähtöisin keuhkoista vai onko se metastaasi, tehdä leikkausmarginaalien määrittämiä sekä tehdä molekulaarista diagnostiikkaa. Mikroskooppisen selvityksen perusteella voidaan määritellä tuumorin levinneisyysluokka. Mikroskooppinen näyte voidaan saada bronkioskopiassa imu- tai harjanäytteenä, ohutneulanäytteenä tai karkeaneulanäytteenä kuvantamistutkimuksia avuksi käyttäen sekä endobronkiaalisena tai transbronkiaalisena biopsiana. Imusolmukenäytteet saadaan endobronkiaalista tai endoskooppista ultraäänitutkimusta hyväksi käyttäen tai toissijaisesti mediastinoskopiassa. Leikkauksessa määritetään mikroskooppisesti leikkausmarginaalit, vasta leikkauksessa mahdollisesti löytyneet tuumorit sekä paikalliset imusolmukkeet. Levinneisyys selvittely perustuu keuhkojen ja ylävatsan varjoainetehosteiseen tietokonetomografiatutkimukseen (TT-tutkimukseen), aivojen TT- tai

magneettitutkimukseen, positroniemissiotomografiatutkimukseen (PET-tutkimukseen) sekä muiden osien TT- tai magneettitutkimuksiin. (Non-Small Cell Lung Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2012.)

Ei-pienisoluisen keuhkosityövän diagnostiikassa NCCN suosittelee alkuvaiheessa histologista tyyppitystä, keuhkojen toimintakyvyn arviointia, rintakehän ja ylävatsan TT-tutkimusta sekä laboratoriotutkimuksia. Jatkotutkimuksina luokan IA (perifeerinen T1ab, N0), IB (perifeerinen T2a, N0), I (sentraalinen T1ab-T2a, N0), II (T1ab-T2a, N1; T2b, N0) ja IIB (T3, N0), IIIA (T1-3, N2) tuumoreille suositellaan keuhkojen toimintakyvyn testausta, bronkoskopiaa, mediastinoskopiaa sekä endoskooppista tai endobronkiaalista ultraäänitutkimusta ja PET- tai TT-tutkimusta. Lisäksi näistä luokan IB ja II taudeissa suositellaan aivojen magneettitutkimusta. Luokan IIB (T3 invaasio, N0) ja IIIA (T4, N0-1; T3, N1) tuumoreille suositellaan keuhkojen toimintakyvyn testausta, bronkoskopiaa, mediastinoskopiaa ja/tai endoskooppista tai endobronkiaalista ultraäänitutkimusta, aivojen, selkäytimen ja rintakehän magneettitutkimusta sekä PET- tai TT-tutkimusta. Luokan IIIA (T1-3, N2) taudeissa suositellaan keuhkojen toimintakyvyn testausta, bronkoskopiaa, mediastinumien imusolmukkeiden koepalan ottamista, PET- tai TT-tutkimusta ja aivojen magneettitutkimusta. Imusolmukkeiden koepala tulee ottaa mediastinoskopiolla, mediastinostomiolla, endoskooppisen tai endobronkiaalisen ultraäänitutkimuksen avulla tai TT-ohjauksella. Keuhkojen yksittäisille tuumoreille (luokat IIB, IIIA, IV) suositellaan keuhkojen toimintakyvyn testausta, bronkoskopiaa, mediastinoskopiaa, aivojen magneettitutkimusta ja PET- tai TT-tutkimusta.

Luokan IIIB (T1-3, N3) tuumoreille suositellaan keuhkojen toimintakyvyn testausta, PET- tai TT-tutkimusta ja aivojen magneettitutkimusta. Lisäksi suositellaan N3-levinneisyyden patologista varmistusta mediastinoskopiolla, supraklavikulaarisen imusolmukkeen koepalalla, torakoskopiolla, neulanäytteellä tai endoskooppisella tai endobronkiaalisella ultraäänien avulla otetulla koepalalla.

Luokan IIIB (T4, T2-3) tuumoreille suositellaan PET- tai TT-tutkimusta, aivojen magneettitutkimusta sekä N2-3 levinneisyyden patologista varmistusta edellä mainittuja tutkimuksia hyväksi käyttäen. Luokan IV (M1a) taudissa, jossa on mukana keuhkopussin tai sydänpussin nestettä, suositellaan pleurapunktiota tai perikardiosenteesiä. Luokan IV (M1b) taudissa, jossa löydöksenä on vain yksittäinen tuumori, suositellaan tutkimukseksi mediastinoskopiaa, bronkoskopiaa, aivojen magneettitutkimusta sekä PET- tai TT-tutkimusta. Luokan IV (M1b) tuumoreille, joiden kohdalla tauti todetaan levinneeksi, tehdään tutkimuksia kliinisen tilanteen perusteella tapauskohtaisesti. (Non-Small Cell Lung Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2012.)

Pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan tutkimuksiksi suositellaan laboratoriotutkimuksia, rintakehän, maksan ja lisämunuaisten varjoainetehosteista TT-tutkimusta, pään magneettitutkimusta tai TT-

tutkimusta sekä koko vartalon PET- tai TT-tutkimusta. Mikäli tauti on jo aiemmin tutkimuksiin todettu levinneeksi, ei vartalon PET- tai TT-tutkimusta tarvita aina, mutta pään tutkimukset tulisi silti näissäkin tapauksissa suorittaa. Mikäli tauti todetaan rajoittuneeksi, suositellaan torakosenteesiä tai torakoskopiaa mikäli todetaan pleuranestettä. Lisäksi suositellaan luurakenteiden tarkempaa kuvantamista niiltä osin, kun PET -tai TT-tutkimus viittaa metastaaseihin. Lisäksi tietyin kriteerein valituille potilaille suositellaan luuydintutkimusta. (Small Cell Lung Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2012.)

NCCN on laatinut keuhkojen neuroendokriinisille kasvaimille erikseen diagnostiset tutkimussuosituksset. High-grade neuroendokriiniset kasvaimet (suurisoluinen neuroendokriininen karsinooma) tulee tutkia ja hoitaa samoin periaattein kuin ei-pienisoluinen keuhkosityöpä. Pieni- ja ei-pienisoluisien kasvaimien yhdistelmäkasvaimiin kuuluvat neuroendokriiniset kasvaimet taas tulee tutkia ja hoitaa samoin periaattein kuin pienisoluiset kasvaimet. Low-grade neuroendokriinisille kasvaimille (tyypillinen karsinoidi kasvain) ja intermediate-grade kasvaimille (atyyppinen karsinoidi kasvain) suositellaan rintakehän tai vatsan TT-tutkimusta. Lisäksi niille suositellaan bronkoskopiaa ja mediastinoskopiaa, jos TT:ssä on todettu suurentuneita välikarsinan imusolmukkeita. Oktreotidi-kuvantamista ja PET-tutkimusta tulisi käyttää harkinnan mukaan. Jatkohoito tapahtuu levinneisyysluokituksen mukaan joko leikkauksella tai kemoterapialla. (Small Cell Lung Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2012.)

Ei-pienisoluisen ja pienisoluisen keuhkosityövän levinneisyyttä kuvataan International System for Staging Lung Cancer -levinneisyysluokituksella. The International Association of the Study of Lung Cancer (IASLC) on hiljattain päivittänyt uuden levinneisyysluokituksen, joka on otettu käyttöön 1.1.2010 jälkeen diagnosoitujen keuhkosityöpien diagnostiikassa. Taulukossa 1 esitellään TNM-luokituksen kriteerit. Taulukossa 2 esitellään ei-pienisoluisen keuhkosityöpien luokkiin I-IV jaottelu TNM-luokituksen perusteella. NCCN toteaa, että pienisoluinen keuhkosityöpä on perinteisesti jaoteltu joko rajoittuneeksi tai levinneeksi taudiksi. Rajoittuneella taudilla tarkoitetaan vain toisella puolella rintakehää sijaitsevaa kasvainta, joka voidaan kattaa sädehoitokentällä. Levinnyt tauti puolestaan tarkoittaa laajemmalle kuin saman puolen rintakehällä sijaitsevaa tautia, ja siihen voi liittyä keuhkopussin tai sydänpussin nesteilyä ja veriteitse levinneitä etäpesäkkeitä. TNM-luokituksen mukaisesti rajoittuneeseen tautiin kuuluu T ja N mikä tahansa ja M0. Tästä poikkeuksena on T3-4 tauti, jota ei saada leviämisen takia katettua sädehoitokentällä. Levinneeseen tautiin kuuluu T ja N mikä tahansa, M1a/b sekä T3-4, jotka eivät kuulu rajoittuneeseen tautiin. Taulukossa 3 esitellään pienisoluisen keuhkosityöpien luokkiin I-IV jaottelu. (Small Cell Lung Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2012.)

Taulukko 1. TNM-luokituksen kriteerit

T	Primaarituumori
TX	Primaarituumoria ei voida arvioida tai tuumorin olemassaolo on todennettu yskösnäytteissä tai bronkoskopian imunäytteissä olevien malignien solujen perusteella, mutta kuvantamisilla tai bronkoskopiassa ei ole havaintoa tuumorista
T0	Ei todisteita primaarituumorista
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tuumori on ≤ 3 cm pisimmältä läpimitaltaan ja keuhkopussin sisemmän kalvon ympäröimä, eikä bronkoskopiassa ole merkkejä sen leviämisestä keuhkolohkon keuhkoputkea pidemmälle T1a Tuumori ≤ 2 cm pisimmältä läpimitaltaan T1b Tuumori > 2 cm, mutta ≤ 3 cm pisimmältä läpimitaltaan
T2	Tuumori > 3 cm, mutta ≤ 7 cm tai sillä on joku seuraavista ominaisuuksista: <ul style="list-style-type: none"> • se ulottuu pääbronkukseen ≥ 2 cm päässä karinasta • ulottuu keuhkopussin sisemmän kalvon sisälle • liittyy atelektaasiin tai obstruktiiviseen pneumoniittiin, joka ulottuu keuhkojen hilus-alueelle, mutta ei koko keuhkojen alueelle T2a Tuumori > 3 cm, mutta ≤ 5 cm pisimmältä läpimitaltaan T2b Tuumori > 5 cm, mutta ≤ 7 cm pisimmältä läpimitaltaan
T3	Tuumori > 7 cm tai se ulottuu jonkin seuraavista sisään: rintakehän seinämä, pallea, palleahermo, keuhkopussin ulompi kalvo, sydänpussin ulompi kalvo tai Pääbronkuksen tuumori, joka ulottuu alle 2 cm päähän keuhkokarinasta, mutta ei itse karinaan tai Tuumoriin liittyvä atelektaasi tai obstruktiivinen pneumoniitti, joka kattaa koko keuhkon tai Samassa keuhkolohkossa esiintyy erillisiä tuumoreita
T4	Minkä tahansa kokoinen tuumori, joka ulottuu seuraavien rakenteiden sisään: välikarsina, sydän, suuret verisuonet, henkitorvi, palaava kurkunpäähermo, ruokatorvi, selkäydin, karina tai Saman puolen keuhkoissa, mutta eri lohkossa esiintyy erillinen tai erillisiä tuumoreita
N	Paikalliset imusolmukkeet
NX	Paikallisia imusolmukkeita ei voida arvioida
N0	Ei etäpesäkkeitä paikallisissa imusolmukkeissa
N1	Metastaaseja saman puolen peribronkiaalisissa ja/tai saman puolen keuhkoportin imusolmukkeissa ja keuhkojen sisäisissä imusolmukkeissa
N2	Metastaaseja saman puolen välikarsinan ja/tai subkarinaalisissa imusolmukkeissa
T3	Metastaaseja vastakkaisen puolen mediastinum tai keuhkoportin imusolmukkeissa tai saman puolen tai vastakkaisen puolen solisluun ala- tai yläpuolisissa imusolmukkeissa
M	Etäpesäkkeet
MX	Etäpesäkkeitä ei voida arvioida
M0	Ei etäpesäkkeitä

M1	Etäpesäkkeitä
M1a	Erillinen tuumorisolukko vastakkaisen puolen keuhkolohkossa tai Tuumori, johon liittyy keuhkopussin kasvainsolukkoa tai pahanlaatuista keuhkopussin (tai sydänpussin) nestettä
M1b	Kaukaisia etäpesäkkeitä

(Non-Small Cell Lung Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2012.)

Taulukko 2. Ei-pienisoluiden keuhkosyöpien luokkiin I-IV jaottelu TNM-luokituksen perusteella

T/M	N0	N1	N2	N3
T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIIB	IIIA	IIIB
T3	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1a	IV	IV	IV	IV
M1b	IV	IV	IV	IV

(Non-Small Cell Lung Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2012.)

Taulukko 3. Pienisoluiden keuhkosyöpien luokkiin I-IV jaottelu

Määrittämätön keuhkokasvain	TX	N0	M0
Luokka 0	Tis	N0	M0
Luokka IA	T1	N0	M0
Luokka IB	T2a	N0	M0
Luokka IIA	T2b	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2a	N1	M0
Luokka IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Luokka IIIA	T1-2	N3	M0
	T3	N3	M0
	T4	N2-3	M0
Luokka IIIB	T1-2	N3	M0
	T3	N3	M0
	T4	N2-3	M0
Luokka IV	T mikä tahansa	N mikä tahansa	M1a

	T mikä tahansa	N mikä tahansa	M1b
--	----------------	----------------	-----

(Small Cell Lung Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2012.)

1.1.6 Suorituskyvyn arviointi

Potilaan suorituskyvyn arvioimiseksi on kehitetty erilaisia asteikkoja, esimerkiksi Karnofskyn prosenttiasteikko ja WHO:n suorituskykyluokitus ECOG. On tärkeää, että potilaan yleistila on tiedossa ennen ja jälkeen hoitojen. (Salloum ym. 2010.) Taulukossa 4 esitellään Karnofskyn ja ECOG:n suorituskykyasteikko sekä niiden vastaavuudet.

Taulukko 4. ECOG:n ja Karnofskyn suorituskykyasteikot sekä niiden vastaavuudet

ECOG	Karnofsky
0 Täysin aktiivinen, suorituskyky sama kuin ennen sairautta	100
1 Ei kykene fyysisesti rasittavaan aktiviteettiin, mutta kykenee liikkumaan itsenäisesti ja tekemään kevyttä työtä, kuten kotitöitä	80-90
2 Liikkuu itsenäisesti ja kykenee huolehtimaan itsestään, mutta ei kykene minkäänlaiseen työhön; on jaloillaan > 50% valveillaoloajasta	60-70
3 Kykenee huolehtimaan itsenäisesti vain rajoitetusti; on sänkypotilaana tai pyörätuolissa > 50% valveillaoloajasta	40-50
4 Täysin kykenemätön huolehtimaan itsestään; 100% valveillaoloajasta sänkypotilaana tai pyörätuolissa	20-30
5 Kuollut	0-10

(Salloum & al. 2010)

1.1.7 Ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoito

NCCN suosittelee radikaalileikkausta luokan I ja II (T1-2, N1) tuumoreille, jolloin keuhkotuumori

ja mahdolliset imusolmukemetastaasit pyritään poistamaan kokonaan. Mikäli leikkausmarginaalit jäävät positiivisiksi, suositellaan luokan I taudeille uusintaleikkausta, sädehoitoa tai sytostaattihoitoa tai näiden yhdistelmiä tilanteen mukaan. Luokan II taudeissa suositellaan sytostaattihoitoa leikkausmarginaalien jäädessä negatiivisiksi. Mikäli ne jäävät positiivisiksi, suositellaan uusintaleikkausta ja sytostaattihoitoa tai kemosädehoitoa ja sytostaattihoitoa. Joskus mediastinumien metastaattiset imusolmukkeet voidaan todeta vasta leikkauksessa (N1), jolloin tauti tulee luokitella uudelleen, ja määritellä jatkohoito sen mukaisesti. (Non-Small Cell Lung Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2012.)

Luokan IIB (T3, N0) ja IIIA (T4, N0-1; T3 N1) taudeissa hoito vaihtelee sen mukaan, missä tuumori sijaitsee, ja voiko sille harkita poistoleikkausta. Mikäli leikkaus suunnitellaan, suosittelee NCCN leikkausta edeltävää kemosädehoitoa sekä leikkauksen jälkeistä sytostaattihoitoa. Mikäli leikkaus ei alkuvaiheessa ole mahdollinen, suositellaan ensivaiheen hoidoksi kemosädehoitoa, jonka jälkeen voidaan leikkausmahdollisuus arvioida uudelleen. Mikäli leikkaukseen päädytään, arvioidaan jatkohoito vielä sen mukaan, miten täydellisesti tuumorin ja mahdollisten metastaasien poisto onnistui. (Non-Small Cell Lung Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2012.)

Luokan IIIA (T3, N2) hoito riippuu mediastinumien patologisten imusolmukkeiden arvioinnista. Mikäli patologisia imusolmukkeita ei mediastinumista löydy, suosittaa NCCN hoidoksi leikkausta. Leikkauksen yhteydessä arvioidaan tuumorin poistomahdollisuus uudellen, ja tehdään myös mediastinumien imusolmukkeiden poisto tai näytteen otto. Jatkohoidoksi suositellaan sytostaattihoitoa tai kemosädehoitoa sen mukaan, miten tuumorin poisto on onnistunut. Mikäli leikkaus ei ole mahdollinen, määrätty hoito tuumoriluokan mukaisesti. Pään magneettikuvausta ja vartalon TT- tai PET-tutkimusta suositellaan mahdollisten metastaasien etsimiseksi. Hoitona suositellaan kemosädehoitoa, induktiokemoterapiaa, leikkausta tai sytostaattihoitoa tai näiden yhdistelmiä riippuen siitä, löytyykö metastaaseja, ja mistä ne löytyvät.

Luokan IIIA (T4, N0-1) taudeille suositellaan kemosädehoitoa sekä sytostaattihoitoa jälkeensä, mikäli leikkaus ei ole mahdollinen. (Non-Small Cell Lung Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2012.)

Luokan IIIB (T1-3 N3) taudeille NCCN ei yleensä suosita leikkaushoitoa. Näiltä potilailta tulee ottaa imusolmukkeen koepala, jolla voidaan varmistaa N3-luokka. Mikäli N3-luokitus varmistuu, suositellaan kemosädehoitoa sekä sytostaattihoitoa jälkeensä. Luokan IIIB (T4 N2-3) taudeille ei myöskään yleensä suositella leikkausta. Mikäli imusolmukkeesta otettu koepala varmistaa N2-3 taudin, suosittelee NCCN hoidoksi kemosädehoitoa sekä sytostaattihoitoa jälkeensä. (Non-Small Cell Lung Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2012.)

Luokan IV (M1a) taudissa NCCN suosittaa keuhkopussissa tai sydänpussissa olevan nesteen

maligniteetin varmistamisen jälkeen hoidoksi oireenmukaista nesteen postoa sekä muutoin samaa hoitoa kuin muissakin luokan IV taudeissa. Luokan IV (M1b) taudeissa hoito määräytyy metastaasien sijainnin ja määrän mukaan. Yksittäisille aivometastaaseille voidaan harkita leikkausta sekä leikkauksen jälkeistä radikaalisädehoitoa tai stereotaktista sädehoitoa. Jos leikkaus ei ole mahdollinen, voidaan aivometastaaseja hoitaa stereotaktisella sädehoidolla yksinään tai radikaalisädehoitoon yhdistettynä. Metastaasien hoidon jälkeen muun taudin hoito jatkuu tautiluokituksen mukaisesti joko leikkauksella ja sytostaattihoidolla, stereotaktisella ablaatiosädehoidolla, kemoterapialla ja sen jälkeisellä leikkaushoidolla tai pidemmälle levinneissä tapauksissa taudin histologian mukaisilla sytostaattihoidoilla. Lisämunuaisen metastaasit ovat myös tavallisia keuhkosityövissä. NCCN toteaa, että 33%:lla keuhkosityöpää sairastavilla on löydetty lisämunuaiskasvain ruumiinavauksessa. Tutkimuksien mukaan mahdollisen lisämunuaiskasvaimen poistaminen pidentää elinajan ennustetta, mikäli keuhkotuumori on parannettavissa. Osa NCCN:n jäsenistä on kuitenkin sitä mieltä, ettei lisämunuaiskasvaimen poistoa kannata tehdä ellei keuhkotuumori kuulu luokkaan I tai ehkä II. Tällöin hoitovaihtoehto on sytostaattihoito. (Non-Small Cell Lung Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2012.)

NCCN suosittelee ei-pienisoluisen keuhkosityövän sytostaattihoidoiksi sisplatiinia, johon yhdistetään vinorelbiini, vinblastiini tai etoposidi. Muuna vaihtoehtona on sisplatiini yhdistettynä gemsitabiiniin, pemetrekseliin tai dosetakseliin. Sisplatiinin sijasta voidaan käyttää karboplatiinia yhdistettynä paslitakseliin. Näitä yhdistelmiä voidaan käyttää joko itsenäisenä sytostaattihoitona tai kemosädehoitona sädehoitoon yhdistettynä. EGFR-tyrosiinikinaasin estäjistä on tullut yksi ei-pienisoluisen keuhkosityövän staandardihoito potilaille, joilla todetaan EGFR:ää aktivoiva mutaatio. NCCN suosittelee erlotinibiä potilaille, joilla on pitkälle edennyt, uusiutunut tai metastaattinen ei-epitaliaalinen ei-pienisoluisen keuhkosityöpä, ja joilla on todettu kyseinen mutaatio. Näiden tyrosiinikinaasin estäjien on todettu tutkimuksissa pidentävän merkittävästi elinaikaa ilman syövän etenemistä. Sekä gefitinibiä että erlotinibiä on verrattu kemoterapiaan potilailla, joilla on osoitettu olevan kyseinen mutaatio. Näillä molemmilla tyrosiinikinaasin estäjillä todettiin useissa tutkimuksissa merkittävästi pidentynyt aika ilman syövän etenemistä verrattuna kemoterapiaan. Tämän takia ei-pienisoluisesta syövästä tulisi aina tehdä molekulaarinen analyysi, jolla voitaisiin todeta mahdollinen EGFR:ää aktivoiva mutaatio. Kyseistä mutaatiota esiintyy Euroopan ja Pohjois-Amerikan väestöllä 13%:lla populaatiosta. (Non-Small Cell Lung Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2012.)

Uusiutuneen taudin hoitosuositus riippuu siitä, onko kyseessä paikallisesti uusiutunut vai laajemmalle metastasoitunut tauti. NCCN suosittelee poistoleikkausta paikallisesti uusiutuneessa taudissa mikäli mahdollista, ja tämän lisäksi hoidetaan tuumorin aiheuttamat oireet sekä jatketaan hoitoa sytostaateilla. Keuhkoputken sisäistä tukkeumaa voidaan hoitaa intrabronkiaalisella

sädehoidolla eli brakyterapialla, endobronkiaalisella stenttauksella, laserhoidolla, mekaanisilla rekanalisaatioilla, kryoterapialla, elektrokauterisaatiolla, argonplasmakoagulaatiolla tai ulkoisella sädehoidolla. Mediastinumien imusolmukemetastaasit hoidetaan kemosädehoidolla. Vena cava -oireyhtymä hoidetaan kemosädehoidolla, ulkoisella sädehoidolla tai stenttauksella. Vakava veriyskä hoidetaan ulkoisella sädehoidolla, brakyterapialla, laserhoidolla, fotodynaamisella terapialla, embolisaatiolla tai leikkauksella. Laajemmalle metastasoituneessa taudissa hoito riippuu metastaasien sijainnista. Yksittäisten aivojen tai lisämunuaisten metastaasien osalta voidaan noudattaa aiemmin esitettyä hoitomallia. Muiden metastastaasien hoidossa käytetään palliatiivista ulkoista sädehoitoa sekä sytostaattihoitoa, ja laajalle levinneissä metastaaseissa ainoastaan sytostaattihoitoa. Luustometastaasien hoidossa voidaan tarvittaessa turvautua palliatiiviseen stabiloivaan leikkaukseen. (Non-Small Cell Lung Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2012.)

NCCN toteaa, että kaikilta ei-epiteliaalista tautia sairastavilta potilailta tulisi selvittää mahdollisen EGFR:ää aktivoivan mutaation olemassaolo ennen uusiutuneen taudin sytostaattihoidon valintaa. Mikäli mutaatiota ei löydy, riippuu hoito suorituskykyasteesta. Asteen 1-2 suoritukyvyisille suositellaan ensi linjan hoidoksi liitännäishoitoihin suositeltuja sytostaatteja yksinään tai bevasitumabiin yhdistettynä. Toinen vaihtoehto on setuksimabi yhdistettynä vinorelbiniin ja sisplatiiniin. Edellä mainitun mutaation omaaville suositellaan erlotinibiä. Toisen linjan hoitona suositellaan dosetakselia, pemetreksediä, erlotinibiä tai platinajohdosten yhdistelmää. Kolmannen linjan hoitona suositellaan erlotinibiä, jos sitä ei ole jo annettu. Suorituskykyluokan 3-4 omaaville potilaille voidaan tarjota ainoastaan oireenmukaista palliatiivista hoitoa. (Small Cell Lung Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2012.)

Ei-pienisoluisesta keuhkosityövästä parantuneiden seurannassa NCCN suosittaa TT-tutkimusta sekä kliinistä kontrollia 6-12 kk välein, 2 vuoden ajan. Sen jälkeen suositellaan samoja kontroleja vuoden välein. (Non-Small Cell Lung Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2012.)

1.1.8 Pienisoluisen keuhkosityövän hoito

Pienisoluisen keuhkosityövän primaarihoito on solunsalpaajahoido kaikissa levinneisyysasteissa, ja siihen on yhdistettävissä leikkaushoito vain hyvin harvoin.

Luokan T1-2 N0 rajoittuneessa taudissa NCCN suosittaa leikkaushoitoa, jossa poistetaan näytteeksi myös mediastinumien imusolmukkeet. Lisäksi suositellaan leikkauksen jälkeistä sytostaattihoitoa

sekä medistinum sädähoitoa, mikäli metastaattisia imusolmukkeita on löytynyt. Mikäli leikkaus ei ole mahdollinen, suositellaan kemosädähoitoa, sytostaattihoitoa yksinään tai palliatiivista oireenmukaista hoitoa riippuen suorituskvyn luokasta. Uusiutuneessa taudissa suositellaan hoidoksi sytostaattihoitoa tai oireenmukaista palliatiivista hoitoa riippuen suorituskvyluokasta. (Small Cell Lung Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2012.)

Luokan M1a/b taudeille suositellaan hoitoa riippuen siitä, liittyykö tautiin metastaasien aiheuttamia paikallisia oireita. Mikäli paikallisia oireita ei esiinny, annetaan hoidoksi joko sytostaattihoitoa tai oireita lievittävää palliatiivista hoitoa riippuen potilaan toimintakvystä. Jos tautiin liittyy metastaasien aiheuttamia paikallisia oireita, annetaan hoidoksi palliatiivista ulkoista sädehoitoa metastaaseihin, sytostaattihoitoa, tarpeen mukaan ortopedisiä toimenpiteitä luuston metastaaseihin sekä palliatiivista oireenmukaista hoitoa. Taudin uusiutuessa jatkuu hoito sytostaateilla ja oireenmukaisella palliatiivisella hoidolla riippuen suorituskvyluokasta. (Small Cell Lung Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2012.)

NCCN suosittaa sytostaattihoidoksi rajoittuneeseen tautiin sisplatiinin ja etoposidin yhdistelmää ja levinneeseen tautiin sisplatiinin ja etoposidin tai sisplatiinin ja irinosetaanin yhdistelmää. Alle 2-3 kuukaudessa uusiutuneeseen tautiin suositellaan paslitakselia, dosetakselia, topotekaania, irinotekaania, ifosfamidia tai gemitabiinia. Yli 2-3 kuukaudessa uusiutuneeseen tautiin suositellaan topotekaania suun tai suonen kautta, paslitakselia, dosetakselia, irinotekaania, gemitabiinia, vinorelbiinia, oraalista etoposidia tai syklofosfamidin, doksorubisiinin ja vinkristiinin yhdistelmää. Yli kuudessa kuukaudessa uusiutuneeseen tautiin suositellaan samaa hoitoa kuin ensimmäisellä kerralla. Vaste hoidolle riippuu voimakasti siitä, miten nopeasti ensi linjan hoidon jälkeen uusiutuminen tapahtuu. Mikäli tauti uusiutuu alle kolmessa kuukaudessa, tapahtuu vastetta hoidolle vain 10 %:lla. Yli kolmen kuukauden jälkeen tapahtunut uusiutuminen ennustaa vastetta noin 25 %:n todennäköisyydellä. (Small Cell Lung Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2012.)

NCCN suosittaa pienisoluisen keuhkosityövän seurannassa kliinistä kontrollia sekä keuhkojen TT-tutkimusta 3-4 kuukauden välein, 1-2 vuoden ajan. Myös tupakoinnin lopettamista tulisi aktiivisesti suositella, koska tauti uusituu todennäköisemmin tupakoitsijoilla. (Small Cell Lung Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2012.)

Luokan I, II tai III low-grade neuroendokriinisille kasvaimille sekä luokan I intermediate-grade neuroendokriinisille kasvaimille suositellaan seurantaa. Luokan II ja III intermediate-grade neuroendokriinisille kasvaimille sekä kaikille luokan IIIB neuroendokriinisille kasvaimille lukuunottamatta T4-tautia suositellaan kemosädähoitoa. Luokan IIIB T4 sekä luokan IV neuroendokriinisille kasvaimille se suosittaa systeemistä hoitoa ja tarvittaessa oktreotidi-hoitoa, jos se katsotaan aiheelliseksi. (Small Cell Lung Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in

1.2 Sätehoito

Sätehoitoa käytettiin ensimmäisen kerran syövän hoitoon jo vuonna 1896, jolloin rintasyöpää sairastava potilas sai röntgenhoitoa Chicagossa. Ensimmäinen röntgenhoito Suomessa annettiin kallosarkoomaa sairastavalle potilaalle 1903 Helsingissä Kirurgisessa sairaalassa. Kliinisen sädehoidon kehittymisen perustana on kuitenkin ollut havainto, että kokonaisannoksen jakaminen pienempiin osiin on yhtä tehokasta kuin kerta-annoksen käyttö, mutta normaalikudoksen reaktiot ovat selvästi vähäisempiä. Tämä tehtiin vuonna 1922, ja sen jälkeen sädehoidon jaksotuksen optimointi onkin ollut keskeisiä tutkimusaiheita. Noin puolet syöpäpotilaista saa jossain sairautensa vaiheessa sädehoitoa joko kuratiivisena tai palliatiivisena hoitona. Lähes 20% parantuneista syöpäpotilaista on parantunut sädehoidon ansiosta. (Joensuu ym. 2007.)

Syövän hoidossa käytetty ionisoiva säteily voidaan jakaa hiukkassäteilyyn ja sähkömagneettiseen säteilyyn. Säteilyn energia tulee olla riittävän suuri irrottamaan väliaineen atomeista elektroneja, jolloin elektroninsa menettänyt atomi tai molekyyli muuttuu ioniksi. Kun ionisoiva säteily osuu elävään kudokseen, on seurauksena vaurioita solun toiminnan kannalta tärkeissä makromolekyyleissä ja niistä koostuvissa rakenteissa. Tällöin solun DNA-molekyylissä tapahtuu erilaisia rakennemuutoksia, joista tärkeimpiä ovat rihman katkokset. Mikäli kaksoisrihman molemmat osat katkeavat riittävän lähellä toisiaan, seurauksena saattaa olla korjautumaton vaurio, jolloin solu menettää elinkelpoisuutensa. Aina DNA-vaurio ei kuitenkaan ole riittävän suuri aiheuttamaan solukuolemaa, vaan seurauksena voi olla mutaatio. Säteilyvaurion voimakkuuteen vaikuttavia tekijöitä ovat solujen luontainen sädeherkkyys, soluissa liuenneena oleva happi, solusyklin vaihe, kasvaimen koko sekä sattuma. (Joensuu ym. 2007.)

Fraktioinnilla tarkoitetaan sädehoidon jaksotusta eli kokonaissädeannoksen jakamista osiin. Jakamalla sädeannos useaan fraktioon normaalikudos säästyy ja toisaalta fraktiointi lisää kasvainkudoksen vaurioita. Tavanomaisessa fraktioinnissa sädehoito jaksotetaan 6-7 viikon ajalle antamalla 2 Gy:n kerta-annos päivittäin viitenä arkipäivänä viikossa yhteensä 30-35 kertaa, jolloin kokonaisannokseksi tulee 60-70 Gy:tä. Hypofraktioinnissa käytetään suurempia kerta-annoksia kerralla ja fraktioiden määrä on pienempi. Hyperfraktioinnissa annokset ovat pienempiä, mutta fraktiot annetaan tiheämmin. Nopeutettujen fraktiointimallien tarkoituksena on antaa sädehoito niin lyhyenä aikana, ettei kasvaimessa ehdi tapahtua uudismuodostusta. Fraktiointimalli valitaan aina tapauksen mukaan, ja mahdolliset komplikaatioiden vaarat punnitaan hyötyjen kanssa. Sädehoidon

kokonaisannos määritetään nykyään hoidettavan syövän riskitekijöiden mukaan. Pienen riskin taudeissa voi hoitoannos olla välillä 70-75 Gy, kun taas keskisuuren tai suuren riskin taudeissa annos on välillä 76-80 Gy. (Kouri & Kangasmäki 2009.)

Sädekuraatio eli pysyvä paraneminen on sädehoidon tärkein mittari, ja sädehoitovaste eli responssi kuvaa kasvaimen koon pienenemistä tietyn ajan kuluessa. Sädeherkkyys on puolestaan solutason ominaisuus, joka kuvaa tietyn sädeannoksen aiheuttaman solutuhon todennäköisyyttä.

Sädehoitovasteen nopeuteen vaikuttavat monet tekijät, ja näin ominaisuuksiltaan erilaiset kasvaimet reagoivatkin eri tavoin sädehoitoon. Sädekuraation kannalta kuitenkin tärkeimpiä tekijöitä on kasvaimen koko, eikä histologisella tyypillä ole niinkään merkitystä. (Joensuu ym. 2007.)

Sädehoito suunnitellaan kolmiulotteisesti hyväksikäyttäen kolmiulotteista kuvantamista sekä tietokoneiden annossuunnitteluohjelmia, ja tästä tavasta suunnitella käytetään nimeä konformaalinen sädehoito. Stereotaktinen sädehoito on konformaalisen sädehoidon erityismuoto, jossa hoito perustuu potilaan asennon tarkkaan fiksointiin, kasvaimen sijainnin kolmiulotteiseen määrittämiseen, hoitokohteen koordinaattien siirtoon ulkoiseen lokalisaatiokehikkoon sekä hoitokoneen suureen tarkkuuteen. Liikekorjausta pystytään tekemään esimerkiksi hengitysliikkeiden suhteen hoidettaessa keuhkojen ja ylävatsan kasvaimia, kun TT-kuvaukseen tehdään hengitysliikkeisiin tahdistettuna. Intensiteettimuokattu sädehoito on ollut yksi sädehoidon merkittäviä edistysaskelia, ja se on tullut kliiniseen käyttöön Suomessa vuosituhaten vaihteessa. Siinä muokataan kentän säteilyvuota niin, että suojeltavan terve kudoksen säteilytystä vähennetään, ja sen taakse jäävää pienemmän annoksen aluetta kompensoidaan antamalla muista kentistä sille alueelle suurempi annos. Jotta hoito toteutuisi optimaalisella tavalla, voidaan varsinaisen hoitoalueen paikannus tehdä tarvittaessa jokaisella hoitokerralla hoitolaitteessa tai -huoneessa olevilla röntgenkuvaus- tai kartiokeila-TT-laitteilla. Tällöin voidaan myös hyödyntää iholle sopiviin paikkoihin asetettavia heijastavia merkkejä. Myös magneettikuvausta käytetään sädehoidon suunnittelussa, jolloin magneettikuvat yhdistetään TT-kuviin ohjelmallisesti. Magneettikuvausta käytetään etenkin suunniteltaessa aivojen, pään, kaulan, lantion ja raajojen alueen kasvainten sädehoitoa. (Kouri & Kangasmäki 2009.)

Sädehoitoa voidaan käyttää yhdistettynä sekä leikkaukseen että solusalpaajahoitoon. Sädehoito voidaan antaa sekä ennen että jälkeen leikkauksen, ja kummallakin vaihtoehdolla on omat etunsa. Ennen leikkausta annettava hoito on radiologisesti edullisin, kun taas leikkauksen jälkeen on käytössä tarkka tieto taudin paikallisesta levinneisyydestä. Solusalpaajien samanaikainen käyttö sädehoidon aikana on parantanut tuloksia monen eri syövän hoidossa. Tavallisin tapa yhdistää nämä hoidot on antaa ne peräkkäin tai vuorotellen, jotta hoitojen haittavaikutukset pysyisivät hallinnassa. Meneillään on myös tutkimuksia, joissa sädehoitoon yhdistetään uusia biologisesti kohdennettuja lääkkeitä. Sädehoidolla on myös tärkeä sija palliatiivisessa syövän hoidossa. Sillä voidaan vähentää

monenlaisia syövän aiheuttamia oireita, ja toisaalta sitä voidaan käyttää oireiden ennaltaehkäisyyn hitaasti etenevissä syövässä. Seuraavassa kappaleessa esiteltävä brakyterapia onkin yksi sädehoidon erityismuoto, jota käytetään pääasiassa palliatiivisena hoitomuotona. (Joensuu ym. 2007.)

1.3 Brakyterapia

Brakyterapia on sädehoidon erityismuoto, joka tarkoittaa kudoksen sisäistä sädehoitoa. Ajatuksena on tuoda radioaktiivinen esine hyvin lähelle kohdetta tai jopa siihen kiinni. Sana brakyterapia tulee kreikan sanasta brachys, joka tarkoittaa lyhyttä sekä etäisyytenä että aikana. Idean radioaktiivisen esineen tuomisesta syöpäkudoksen lähelle esitti ensimmäisen kerran Alexander Graham Bell vuonna 1903 artikkelissaan American Medicine- lehdessä. Samana vuonna H Strebel toteutti kudoksensisäisen radium-terapian Munchenissä. (Michailidou ym. 2010.) Yhdeksi brakyterapian alullepanijaksi mainitaan myös yhdysvaltalainen Margaret Cleaves, joka vuonna 1903 käytti radiumputkea paikallisesti gynekologiseen kasvaimeen (Aronowitz ym. 2007). Endobronkiaalista brakyterapiaa on raportoitu käytettävän ensimmäisen kerran 1920-luvulla, jolloin korva-, nenä- ja kurkkutautien erikoislääkäri Yankauer asetti radiumkapselin bronkoskoopin kautta kahdelle potilaalle pääbronkukseen. Sopivia radioisotooppeja säteilyn lähteeksi etsittiin, kunnes Henschke 1955 teki kokeilun ¹⁹²Ir- lähteellä. Tämä lähde vakiinnutti asemansa, ja siitä on muodostunut nykypäivänkin endobronkiaalisen brakyterapian standardihoitomalli. Hoitojen antaja altistui kuitenkin huomattavassa määrin säteilylle asettaessaan säteilevää esinettä paikoilleen, mikä rajoitti hoitojen antamista aluksi. Hentschke ratkaisi kuitenkin tämän ongelman vuonna 1964 kehittämällä kauko-ohjatusti jälkiladattavan laitteen. Tämä teki brakyterapian huomattavasti käytännöllisemmäksi toteuttaa. Lisäksi Busch rakensi vuonna 1966 tietokoneohjatun laitteen, jonka avulla tuumori saatiin kokonaan ympäröidyksi ja jolla saatiin annetuksi samansuuruisia sädeannoksia joka puolelta. Bronkofiberoskoopin kehittäminen sekä tietotekniikan kehittyminen ovat myös osaltaan vieneet endobronkiaalista brakyterapiaa eteenpäin. (Freitag ym. 2001.)

Endobronkiaalinen brakyterapia toteutetaan ¹⁹²Iridium-lähteellä, joka kuljetetaan kohteeseen siihen tarkoitettulla toimenpidekatetrilla. ¹⁹²Ir-lähde asetetaan sitä suojaavaan kapseliin, ja kapseli asetetaan katetriin. Katetri viedään kohteeseen joustavan bronkoskoopin avulla joko suun tai sieraimen kautta. Kun brakyterapiakatetri on asetettu paikoilleen, kontrolloidaan sen sijainti kuvantamismenetelmin. Iridium-lähdettä käytetään yleensä 10 Ci aktiviteetilla. Iridiumilla on voimakas radioaktiivisuus lähellä, mutta se heikkenee hyvin nopeasti etäämpänä. Tämä tulee ottaa huomioon erikokoisia katetreja käytettäessä. Iridiumin puoliintumisaika on 74.5 päivää, joten

tapauksesta riippuen sädetysaika tulee olla 40-300s. Endobronkiaalisella brakyterapialla voidaan hoitaa hyvinkin suuria tuumoreja. Säteannoksen suunnittelussa otetaan huomioon tuumorin sijainti ja suuruus sekä lumenissa sijaitsevan okklusion määrä. Mitään säteilytyksen standardoituja malleja ei ole olemassa. The American Brachytherapy Society (ABS) suosittelee 7,5 Gy:n annosta kolmesti viikossa, kaksi 10 Gy:n annosta kahdesti viikossa tai neljä 6 Gy:n annosta, jos brakyterapia on ainoa palliatiivinen sädehoito. Mikäli brakyterapiaa käytetään ulkoisen sädehoidon lisäksi, suosittelee ABS yhtä 7,5 Gy:n annosta, kolmea 5 Gy:n annosta tai neljä 4 Gy:n annosta. Nämä hoidot tulisi antaa siten, että potilas saa kaksi annosta viikossa. (Michailidou ym. 2010.)

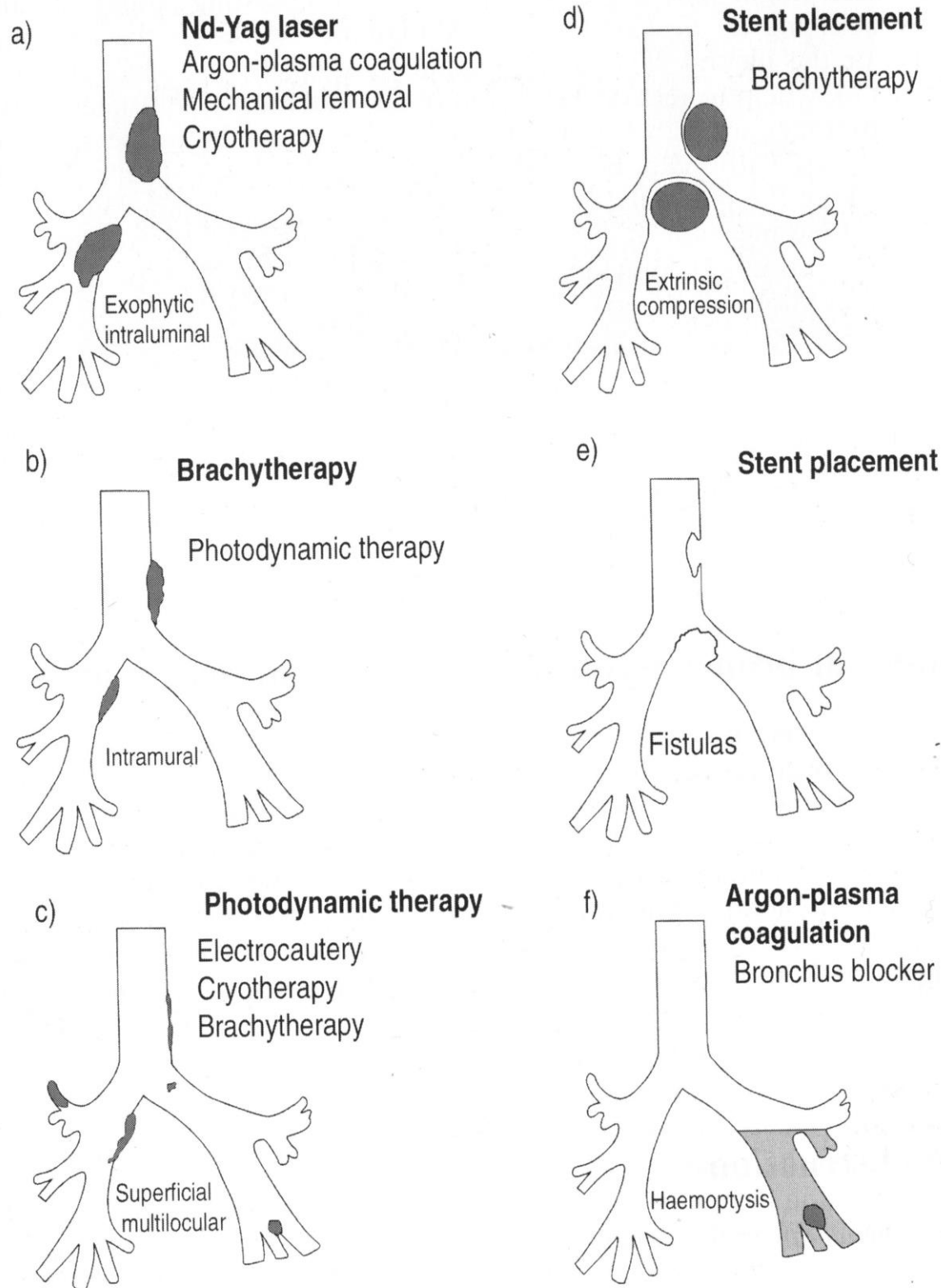
Endobronkiaalista brakyterapiaa käytetään lähinnä keuhkosityövän palliatiivisena hoitona. ABS suosittelee sitä palliatiivisena hoitona erityisesti niille potilaille, joille endobronkiaalinen tuumori aiheuttaa oireena veriyskää, hengenahdistusta ja jatkuvaa yskää sekä keuhkoputken ahtauman jälkeistä pneumoniittia, ja joille ei voida huonon yleiskunnon takia antaa ulkoista sädehoitoa tai kirurgista hoitoa. Se suosittelee brakyterapiaa myös potilaille, joilla tuumoria ei ole saatu kokonaan poistettua radikaalisädehoidolla tai leikkauksella. Tutkimusten mukaan potilaat, jotka kärsivät yskästä, hengenahdistuksesta tai veriyskästä, saivat helpotusta oireisiinsa 60-90%:ssa tapauksista. Atelektaasiin saadaan tutkimusten mukaan apua 50%:ssa tapauksista. Tutkimukset ovat kuitenkin myös osoittaneet, että brakyterapiaa ei tulisi käyttää ainoana palliatiivisena hoitomuotona potilaille, jotka ovat riittävän hyväkuntoisia saamaan ulkoista sädehoitoa. Ulkoinen sädehoito tulisi olla näissä tapauksissa primaarihoito. Brakyterapian yhdistäminen ulkoiseen sädehoitoon on tuonut monessa tutkimuksessa viitteitä sen kannattavuudesta, mutta missään ei ole vielä todettu sen saavan aikaan tilastollisesti merkittävää pidempää elossaoloaikaa. (Michailiou ym. 2010.)

Endobronkiaalisen brakyterapian roolista kuratiivisena eli parantavana hoitomuotona keskustellaan edelleen. On olemassa joitakin tutkimustuloksia, jotka viittaavat, että brakyterapiaa voitaisiin käyttää tietyissä tilanteissa myös kuratiivisena hoitona. Brakyterapiaa voidaan käyttää fotodynaamisen terapian, elektrokauterisoinnin ja kryoterapian ohella varhaisasteen keuhkosityövän hoidossa, kun leikkaushoito ei ole mahdollinen. Erityisen hyvä väline syövän levinneisyyden arvioimiseksi näissä tapauksissa on radiaalinen endobronkiaalinen ultraääni (EBUS). (Michailiou ym. 2010.)

Brakyterapian komplikaatiot voivat ilmentyä heti limakalvon vauriona tai tulla ajan kanssa yskän lisääntymisenä, bronkospasmina tai sädebronkiittina. Kuolemaan johtava veriyskä on vakavista komplikaatioista tavallisin. Veriyskän ilmaantuvuutta brakyterapian seurauksena on kuitenkin hyvin vaikea tutkia, koska veriyskä on myös tavallinen keuhkosityövän aiheuttama oire. Ei tutkimusten mukaan sen ilmaantuvuus vaihtelisi välillä 0-50%. Eri riskitekijöitä veriyskän ilmaantumiselle on ehdotettu, mutta mitään selkeää ennustavaa tekijää sille ei vielä ole osoitettu. Toinen brakyterapian tärkeä komplikaatio on sädebronkiitti, ja sen ilmaantuvuus olisi tutkimusten mukaan 17%.

(Michailiou ym. 2010.)

Brakyterapia ei ole yksinään riittävä hoitokeino, kun tarvitaan keuhkoputkea ahtauttavan kasvaimen pikaista pienentämistä. On olemassa erilaisia bronkoskooppisia keinoja, joilla voidaan vaikuttaa intrabronkiaalisiin kasvaimiin. Niitä käytetään sen perusteella, miten kasvaimet sijaitsevat bronkusuustossa, ja niitä voidaan yhdistää brakyterapiaan. Kuva 1. esittää keuhkosyövässä tyypillisiä klinisiä tilanteita ja niissä käytettäviä hoitoja. Mekaanisissa rekanalisaatiomenetelmissä tuumorin osa voidaan poistaa pihtibiopsialla ja jäykällä bronkoskoopilla tai voidaan käyttää dilataatiomenetelmiä käyttäen pallolaajennuskatetreja. Eri lämpötiloja hyväksi käyttäviä menetelmiä ovat kryoterapia, elektrokauterisaatio, argonplasma koagulaatio ja laserresektio. Neodymium-yttrium alumiinigranaatti (ND-Yag) laserilla voidaan saada aikaiseksi keuhkoputken sisäinen aukko, jotta brakyterapiassa käytettävä katetri voidaan viedä sen läpi. Fotodynaamisessa terapiassa käytetään herkistäviä aineita, jotka aktivoidaan endoskooppisen valon avulla. Voidaan myös käyttää endobronkiaalisia stenttejä. Lisäksi tuumoriin voidaan injisoida syöpäsoluihin tuhoavasti vaikuttavia aineita. (Freitag ym. 2001.)



Kuva 1. Tyypillisiä klinisiä tilanteita keuhkosyövässä ja niille sopivat hoitomuodot
(Freitag ym. 2001)

1.4 Keuhkosyövän brakyterapian tuloksellisuus

Tässä kappaleessa esitellään brakyterapiasta tehtyjä tutkimuksia, ja taulukkoon 5 on koottu tutkimuksien oleellisin anti. Suurimmassa osassa tutkimuksista on tutkittu brakyterapian vaikuttavuutta palliatiivisena hoitomuotona. Osa tutkimuksista vertaa brakyterapiaa muihin hoitomuotoihin.

Taulukko 5. Tutkimuksia brakyterapiasta

Tutkimus	Potilasmäärä	Brakyterapia- annos/Gy	Elossaolon mediaani/kk
Guilher & al. 2011	226 ¹	28,7	28,6
Manali & al. 2010	34	1-3 x 7,1	7,8
Guarnacelli & al. 2010	52	16	7
Hauswald & al. 2010	41	15	6,7
Skowronek & al. 2009	648	22,5 ja 10	3,71
Ozkok & al. 2008	158	15 ja 22,5	11, 7 ja 6
Zorlu & al. 2008	21	10 ja 12	5,5
Mallick & al. 2006	45	16, 10 ja 15	6
Escobar-Sacristan & al. 2004	81	20	-
Celebioglu & al. 2002	95	22,5 ja 20	6
Anacak & al. 2001	39	15	11±4
Langendijk & al. 2001	95	15	7 ja 8,5
Kelly & al. 2000	175	30	6
Stout & al. 2000	99	15	8,3 ja 9,6
Chella & al. 2000	29	15	9,2
Ofiara & al. 1997	30	24	-

¹ Kaikilla potilailla oli paikallinen ei-pienisoluihin keuhkosyöpä.

Guilherin ym. tutkimuksessa tutkittiin brakyterapian vaikuttavuutta palliatiivisena hoitona ja vaikuttavuutta keuhkosityövän haittavaikutuksiin. Potilaat sairastivat ei-pienisoluisia endobronkiaalista keuhkosityöpää. Heitä ei voitu hoitaa leikkauksella tai ulkoisella sädehoidolla, ja heillä oli normaali rintakehän TT-kuva. Heillä ei ollut etäpesäkkeitä. Vastetta seurattiin kahden tai kolmen kuukauden kuluttua hoidosta, ja se toteutettiin yleensä bronkoskopialla ja mahdollisesti biopsialla sekä tietokonetomografialla. Tulosten mukaan täydellinen paikallinen vaste havaittiin 93,6%:lla kolmen kuukauden kohdalla. Niistä 137:stä potilaasta, joilta otettiin biopsia, havaittiin 91,3%:lla täydellinen vaste hoidolle. Oireettomia oli kahden vuoden kohdalla 68% ja viiden vuoden kohdalla 50% potilaista. Eloisaolo oli kahden vuoden kohdalla 57% ja viiden vuoden kohdalla 29%. Tutkimuksessa havaittiin, että elossaoloaika oli selkeästi pidempi potilailla, joilla oli distaalisempi tuumori ja niillä, joiden brakyterapiahoidossa oli käytetty enemmän kuin yhtä katetria. Akuuteista komplikaatioista ilmeni pneumothorax 1,5%:lla ja mukoosi tulehdus 10%:lla. Myöhäisemmistä komplikaatioista havaittiin veiryskä 6,6%:lla, bronkiitti 19,5%:lla ja nekroosia 3,5%:lla. (Guilher ym. 2011.)

Manalin ym. retrospektiivisessä tutkimuksessa seurattiin 34:ää potilasta, jotka saivat brakyterapiahoitoa vuosien 1995 ja 2003 välisenä aikana keuhkosityövän hoitoon. Potilailla oli oireita intrabronkiaalisesta tuumorista, ja he olivat jo saaneet aiemmin hoitoa kirurgisesti, ulkoisella sädehoidolla tai kemoterapialla. Tutkimuksessa seurattiin tuumorin kokoa ja tyyppiä, bronkiaalisen obstruktion sijaintia, annettuja hoitoja, hoidon subjektiivisia vasteita, komplikaatioita ja elossaoloaikoja. Erityisesti kiinnitettiin huomiota potilaan subjektiivisesti koettuun vointiin sekä eksploraatiivisen bronkoskopian aikana että 6-8 viikkoa ensimmäisen brakyterapiahoidon jälkeen. Kaikilla potilailla oli oireita ennen toimenpidettä: 18:a potilaalla oli hengenahdistusta, 17:llä potilaalla oli jatkuvaa yskää, 14:llä potilaalla oli veriyskää, 14:llä potilaalla oli väsymystä ja/tai painon laskua, kuudella potilaalla oli vinkunaa ja yhdellä kuumetta toistuvan postobstruktiivisen pneumonian takia. 16:lla potilaalla havaittiin yhteensä 18 komplikaatioita: hengitysvajaus ja keuhkoputken seinämän nekroosi neljällä potilaalla, infektio, jatkuva yskä ja sädebronkiitti kolmella potilaalla ja merkittävä veriyskä yhdellä potilaalla. Tutkimuksen tulokseksi saatiin, että pidemmän elossaoloajan ennustetekijöitä ovat naissukupuoli, se, että obstruktion liittyy vain yksi oire, väsymyksen ja/tai kakeksian esiintyminen ennen ensimmäistä hoitoa, enemmän kuin yhden hoidon toteuttaminen ja oireiden nopea parantuminen hoidon jälkeen. Tärkeä tulos oli myös se, että komplikaatioiden esiintyminen hoitojen jälkeen ei näyttäisi kuitenkaan ennustavan lyhyempää elossaoloaikaa, ja tämä tieto lieneekin tämän tutkimuksen tärkeimpiä anteja. Mitään komplikatioita tai oireiden lievennystä ennustavaa tekijää ei löydetty, kun otettiin huomioon ikä, sukupuoli, syövän histologia, obstruktion sijainti, aiemmat hoidot, oireet, hoitojen lukumäärä ja muut obstruktion

lieventämiseen käytetyt hoidot. Tutkimuksen heikkous on potilaiden suhteellisen pieni määrä sekä se, ettei tutkimuksessa ollut kontrolliryhmää. (Manali ym. 2010.)

Guarnacellin ym. retrospektiivisessä tutkimuksessa seurattiin 52:a uusiutunutta endobronkiaalista keuhkosityöpää sairastavaa potilasta. Potilaita hoidettiin vuosien 1995 ja 2005 välisenä aikana brakyterapialla. Potilailla oli oireita keuhkosityövästä, he olivat jo saaneet aiemmin ulkoista sädehoitoa ja intrabronkiaalinen löydös oli varmennettu bronkoskopialla. Tutkimuksessa tutkittiin sekä subjektiivista oireiden vähenemistä että objektiivisesti erilaisin menetelmin todettua vastetta hoidolle. Tulokseksi tuli, että 92 %:lla potilaista oireet helpottivat. 60%:lla oireet helpottivat huomattavasti ja 35%:lla todettiin lievää oireiden helpotusta. Niillä potilailla, joilla oireet helpottivat selvästi, todettiin myös bronkoskopiassa eniten vastetta, ja näiden välillä oli myös tilastollisesti merkittävä yhteys. Oireista helpotti veriyskä 94%:lla, hengästyminen 64%:lla, nielemisvaikeus 58%:lla, rintakipu 10%:lla, yskä 64%:lla ja hengenahdistus 58%:lla potilaista. Bronkoskopialla todettiin vaste hoidolle 85%:lla potilaista, ja radiologinen vaste todettiin 79%:lla. Elossaoloaika oli tilastollisesti merkittävästi pidempi niillä potilailla, joilla oireet helpottivat. Niillä potilailla, joilla oli lobaarista obstruktiota, oli merkittävästi lyhyempi elossaoloaika. Elossaoloaika oli myös merkittävästi pidempi niillä, joilla todettiin tuumorin pientymistä bronkoskooppisesti. Ainoastaan kahdella potilaalla todettiin komplikaatioita. Toisella todettiin pneumothorax kuuden viikon jälkeen hoidosta, ja toinen kuoli veriyskään 48 tunnin päästä hoidosta. (Guarnacelli ym. 2010.)

Hauswaldin ym. retrospektiivisessä tutkimuksessa seurattiin 41:ä potilasta, jotka ovat saaneet brakyterapiahoidoa vuosien 1987 ja 2005 väisenä aikana. Kaikki olivat aiemmin saaneet ulkoista sädehoitoa. 20 potilasta oli hoidettu leikkauksella ja 9 potilasta kemoterapialla. Yleisimmät oireet potilailla oli yskä, postobstruktiivinen pneumonia sekä veriyskä. Paikallinen hoidon vaste arvioitiin 6-8:n viikon kuluttua hoidosta bronkoskopialla. Lisäksi myös potilaiden subjektiivisesti koetusta vasteesta kerättiin tietoa. Komplikaatioista kerättiin tietoa The Radiation Therapy Oncology Group-yhdistyksen suosittelemien kriteerien ja skeemojen avulla. Potilaita seurattiin kuuden, 12:n ja 24:n kuukauden kuluttua hoidoista ja elossaoloprosentit näissä olivat 58%, 18% ja 7%. Keskimääräinen elossaoloaika oli 6,7 kuukautta. Elossaolokaan pidentävästi vaikuttavia tekijöitä tutkimuksen mukaan olivat Karnofskyn suorituskyky 80% tai enemmän sekä hoidon annos 15 Gy tai enemmän. Viisi potilasta ilmoitti subjektiivisen oireiden lievityksen erinomaiseksi ja 19 potilasta hyväksi. Kun hoidon paikallista vastetta arvioitiin, havaittiin kuudella potilaalla täydellinen vaste, 24:llä potilaalla osittainen vaste, neljällä potilaalla ei havaittu vastetta ja kuudella potilaalla tauti oli edennyt. Keskimääräinen aika ilman taudin etenemistä oli neljä kuukautta. Komplikaatioita tutkimuksen mukaan ilmaantui ainoastaan niille potilaille, joilla tauti eteni kontrolliaikana. Kolmelle potilaalle ilmaantui kudosnekroosia, kahdelle potilaalle pneumothorax, kahdelle potilaalle

bronkomediastinaalinen fistula, kahdelle potilaalle sädebronkiitti, yhdelle potilaalle lievä veriyskä ja yhdelle potilaalle fataali verenvuoto. (Hauswald ym. 2010.)

Skowronekin ym. tutkimuksessa verrattiin kahta eri sädeannostusta brakyterapiassa. Yhteensä 648 pitkälle edennyt keuhkosityöpä sairastavaa potilasta sai palliatiivisena hoitona brakyterapiahoidoa vuosien 1999 ja 2004 välillä. Kaikilla oli pitkälle edennyt keuhkosityöpä sekä obstruktiota aiheuttava tuumori. Potilaat jaettiin kahteen ryhmään keuhkosityövän asteen ja toimintakyvyn mukaan. Tutkimuksessa seurattiin elossaoloaikaa, paikallista vastetta sekä oireiden lievittymistä. Tulosten mukaan kahden ryhmän välillä ei ollut eroa elossaoloajan suhteen. Ne potilaat, joilla osoittautui oireiden lievittymistä, oli elossaoloaika myös pidempi. Elosaoloaikaan vaikuttavia tekijöitä olivat myös tuumorin luokitus, toimintakyvyn aste sekä ikä. (Skowronek ym. 2009.)

Ozkokin ym. tutkimuksessa seurattiin kaikkiaan 158:aa potilasta. Kaikki potilaat saivat brakyterapiahoidoa vuosien 1992 ja 2002 välisenä aikana keuhkosityöpään, ja heidät jaettiin kolmeen ryhmään sen mukaan, minkälainen tauti oli kyseessä, ja olivatko he jo saaneet ulkoista sädehoitoa. Ryhmä A sai 15 Gy brakyterapiata sekä 60 Gy ulkoista sädehoitoa. Ryhmä B sai 15 Gy brakyterapiata sekä 30 Gy ulkoista sädehoitoa. Ryhmä C sai 22,5 Gy brakyterapiata. Hoitojen tuloksia seurattiin bronkoskopiolla, oireiden ja KPS:n paranemisella, akuuttien ja myöhäisten komplikaatioiden ilmaantumisesta seuraamalla sekä seuraamalla eloonjäämistä. Oireista seurattiin yskää, hengenahdistusta ja veriyskää. Ryhmässä A KPS sekä paikallinen obstruktio parantuivat tilastollisesti merkittävästi. Tämän ryhmän potilaista tehtiin kontrollibrankoskopia 30:lle, ja vastetta löytyi 86%:lla. Täydellinen bronkoskooppiin vaste näistä löytyi 67%:lla. Tässä ryhmässä täydellisellä vasteella ja elossaoloajalla oli tilastollinen yhteys. Myös ikä vaikutti eloonjäämiseen. Alle 60-vuotiailla oli pidempi elossaoloaika. Tässä ryhmässä yskä helpottui 58%:lla, hengenahdistus 77%:lla ja veriyskä 100%:lla potilaista. Ryhmissä B ja C KPS:n ja obstruktion paraneminen olivat myös tilastollisesti merkittäviä. Näissä ryhmissä kontrollibrankoskopia tehtiin 105:lle potilaalle. Vastetta saatiin 77%:lle ryhmän B potilaista ja 72%:lle ryhmän C potilaista. Bronkoskooppiin vasteella ja hengenahdistuksen vähenemisellä oli tilastollinen yhteys. Ryhmissä B ja C saatiin helpotusta yskään 57%:lla ja 55%:lla, hengenahdistukseen 90%:lla ja 78%:lla ja veriyskään 94%:lla ja 77%:lla potilaista. Elosaolon mediaani oli ryhmässä A 11 kk, ryhmässä B 7 kk ja ryhmässä C 6 kk. Hengenahdistuksen paranemisella ja elossaoloajalla oli molemmissa ryhmissä tilastollisesti merkitsevä yhteys. Komplikaatioista esiintyi fataalia veriyskää 18:lla, sädebronkiittia kahdeksalla, esofagiittia kahdella, trakeamalasiasia yhdellä, jatkuvaa yskää kahdella, mykoosi yhdellä ja bronkospasmia kolmella potilaalla. Fataalia veriyskää ennustavia tekijöitä olivat sädeannoksen suuruus, hoidon tarkoitus sekä fraktioiden määrä. Tutkimuksen mukaan brakyterapia on tehokas keino keuhkosityövän palliatiivisessa hoidossa. (Ozkok ym. 2008.)

Zorlun ym. tutkimuksessa tutkittiin brakyterapian vaikuttavuutta palliatiivisena hoitona. Potilailla

oli uusiutunut keuhkosityöpä, ja kaikki olivat saaneet ulkoista sädehoitoa aiemmin. Tulosten mukaan brakyterapia vähensi oireita, ja paransi suorituskykyä 81%:lla potilaista. Hengenahdistuksesta kärsivistä potilaista 71% saivat helpotusta oireeseen. Palliaation kesto oli keskimäärin 45 päivää. Yhdellä potilaalla esiintyi fataali verenvuoto brakyterapian komplikaationa, ja yhdellä potilaalla bronkospasmi sekä intrabronkiaalinen edeema. Muita komplikaatioita ei esiintynyt. (Zorlu ym. 2008.)

Mallickin ym. tutkimuksessa verrattiin brakyterapian eri annoksia sekä yhdistettynä ulkoiseen sädehoitoon että ilman sitä. Potilailla oli pitkälle edennyt ei-pienisoluihin keuhkosityöpä, ja heidät jaettiin kolmeen ryhmään. Ryhmä A sai 16 Gy brakyterapiaa sekä 30 Gy ulkoista sädehoitoa. Ryhmä B sai 10 Gy brakyterapiaa sekä 30 Gy ulkoista sädehoitoa. Ryhmä C sai 15 Gy brakyterapiaa. Tulosten mukaan ryhmien välillä ei ollut eroja oireiden lievittymisen suhteen. Sekä oireiden lievittymisen aste että oireettoman ajan pituus olivat samat kaikilla ryhmillä. Ainoan poikkeuksen teki veriyskä, joka uusiutui nopeiten ryhmässä C. Elämänlaatu parantui kaikissa ryhmissä merkittävästi, mutta eniten ryhmässä A. Komplikaatioita oli tutkimuksessa vähän. (Mallick ym. 2006.)

Escobar-Sacristanin ym. prospektiivisessä tutkimuksessa tutkittiin brakyterapian lyhyen ajan vaikuttavuutta primaaristen ja metastaattisten keuhkotuumorien aiheuttamien oireiden hoidossa. Siinä tutkittiin 81 potilasta, jotka saivat 07/1995 ja 05/2000 välisenä aikana brakyterapiahoitoa maligniin endobronkiaaliseen primaarituumoriin tai metastaattiseen tuumoriin. Potilaat olivat saaneet vaihtelevasti jo muita hoitoja, heidän elinajan ennusteensa oli yli kaksi kuukautta, ja heidän toimintakykyluokkansa oli yli 60 KPS-asteikolla. Säteilytyksen pituusala ja syvyyttä vaihdeltiin sen mukaan, mikä nähtiin tarpeelliseksi. Intrabronkiaalisen tuumorin kliiniset oireet tutkituissa potilaissa olivat yskä, veriyskä, liman erityys ilman veriyskää, hengenahdistus ja vinkuna. Tutkimuksessa hoidon vastetta mitattiin sekä oireiden lievittymisellä että bronkoskooppisella vasteella. Bronkoskopia suoritettiin yksi kuukausi hoidon jälkeen. Tutkimuksessa saatiin täydellinen vaste oireisiin 84,53%:ssa tapauksista. Veriyskä katosi 95,83%:lla, yskä katosi tai palasi ennen tuumoria olevaan asteeseen 88,23%:lla, hengenahdistus katosi tai lievittyi huomattavasti 75%:lla, liman erityys katosi tai vähentyi 50%:lla ja vinkuna katosi 100%:lla. Endoskooppinen vaste oli täydellinen 56,79%:lla potilaista, osittainen 40,74%:lla potilaista ja vastetta ei ollut lainkaan 2,46%:lla potilaista. Komplikaatioita oli vähän tutkimuksessa. Niihin kuului fisteli oikeasta pääbronkuksesta mediastinumiin, mutta tämä ei johtanut mediastiniittiin tai kuolemaan. Muita komplikaatioita oli bronkospasmi yhdellä potilaalla, hoidon jälkeinen bronkiaalinen stenoosi yhdellä potilaalla ja pneumoniitti yhdellä potilaalla. Tutkimuksen mukaan vaste brakyterapiaan on hyvä ja komplikaatiot olivat hyvin vähäiset. Tutkijat uskovat komplikaatioiden vähäisyyden johtuvan siitä, että säteilytyksen määrä rajoitettiin ja muutettiin tarpeen mukaan. Tulokseen voi kuitenkin myös

vaikuttaa se, että tutkimukseen ei otettu kaikkein huonokuntoisimpia potilaita. (Escobar-Sacristan ym. 2004.)

Celebioglun ym. retrospektiivisessä tutkimuksessa seurattiin 95 keuhkosityöpää sairastavaa potilasta. Potilailla oli intrabronkiaalinen tuumori, jota ei voitu hoitaa millään syövän standardihoidolla. Tutkimuksessa tutkittiin oireiden lievittymistä sekä bronkoskopiassa havaittua vastetta brakyterapiaan, ja nämä tutkittiin hoidon aloittamishetkellä sekä kolme kuukautta hoidon jälkeen. Tulosten mukaan kaikki oireet sekä bronkiaalinen obstruktio vähenivät merkittävästi brakyterapian jälkeen. Kaikkein eniten väheni bronkiaalinen obstruktio ja hengenahdistus. Tutkimuksessa ei löydetty mitään ennustavaa tekijää oireiden paranemiselle. Yhdeksällä potilaalla ilmaantui ohimenevää rintakipua hoidon jälkeen. Muita komplikaatioita ei tutkimuksessa havaittu. (Celebioglu ym. 2002.)

Anacakin ym. tutkimuksessa seurattiin 30 stage III ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavaa potilasta vuosien 1993 ja 1995 välisenä aikana. Tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia ulkoisen sädehoidon lisäksi annetun brakyterapian vaikuttavuutta oireiden lievittymiseen sekä elossaoloaikaan. Oireiden lievittymistä seurattiin yhden kuukauden päästä hoidon alusta, ja vastetta tuumoriin seurattiin 4-6 viikon kuluttua hoidosta bronkoskopiolla sekä TT-tutkimuksella. Tulosten mukaan hoito vaikutti selkeästi oireiden lievittymiseen. Oireista yskä lievittyi 42,8%:lla, veriyskä 95,2%:lla, rintakipu 88,2%:lla ja hengenahdistus 80,0%:lla potilaista. 76,7%:lla potilaista havaittiin tuumorin pienetymistä TT-tutkimuksessa sekä bronkoskopiassa. Tutkimuksessa ei havaittu yhtään hengenvaarallista komplikaatiota. Sädebronkiittia havaittiin 70%:lla ja esofagiitti 6,6%:lla potilaista. Elosaoloaika oli merkittävästi pidempi alle 60-vuotiailla potilailla ja niillä, joilla havaittiin täydellinen vaste hoitoon. Muissa tapauksissa hoito ei olennaisesti pidentänyt elossaoloaika. Tutkimuksen mukaan siis brakyterapia vähentää merkittävästi tuumorin aiheuttamia oireita. (Anacak ym. 2001.)

Langendijkin ym. tutkimuksessa verrattiin brakyterapiaa yhdistettynä ulkoiseen sädehoitoon pelkkään ulkoiseen sädehoitoon. Potilailla oli asteen I-IIIb ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, johon he eivät vielä olleet saaneet hoitoa. Potilaiden toimintakykyluokka oli WHO:n asteikolla 0-3, ja heillä oli koepalalla varmistettu keuhkoputken sisäinen kasvain. Seuranta tapahtui kyselykaavakkein, spirometrialla sekä TT-tutkimuksella. Potilaat saivat ulkoista sädehoitoa joko palliatiivisella annoksella 30Gy tai radikaalihoitoannoksella 60Gy kliinisen tilanteen mukaan. Lisäksi puolet potilaista sai 15Gy annoksen brakyterapiahoitoa kahtena fraktiona. Tulosten mukaan brakyterapiaa saaneessa ryhmässä tapahtui merkittävää hengenahdistuksen vähenemistä, mikä kesti kolmen kuukauden ajan. Tämä paraneminen tapahtui niillä potilailla, joilla tuumori sijaitsi pääbronkoksessa. Hengenahdistuksen väheneminen oli suurinta niillä, joilla keuhkon kollapsi palautui. Lisäksi brakyterapiaa saaneiden potilaiden maksimaalinen sisäänhengityskapasiteetti oli

merkittävästi parempi kaksi viikkoa hoidon jälkeen verrattuna pelkästään ulkoista sädehoitoa saaneisiin potilaisiin. Myös atelektaasin laukeamista tapahtui brakyterapiaa saaneiden ryhmässä merkittävästi enemmän. Muiden oireiden paranemisessa tai komplikaatioiden esiintymisessä ei ollut merkittävää eroa ryhmien välillä. (Langendijk ym. 2001.)

Kellyn ym. tutkimuksessa tutkittiin brakyterapian vaikuttavuutta palliatiivisena hoitomuotona endobronkiaalisiin tuumoreihin. Tutkimuksessa seurattiin 175 keuhkosityöpöpotilasta, joita hoidettiin vuosien 1988 ja 1997 välisenä aikana. Potilailla oli oireita aiheuttava endobronkiaalinen tai endotrakeaalinen tumori. Oireita seurattiin kyselykaavakkein ja objektiivista vastetta seurattiin kliinisellä tutkimuksella, bronkoskopialla sekä radiologisista menetelmin. Tulosten mukaan oireiden helpottumista tapahtui 66%:lla potilaista. Eloissaoloaika oli merkittävästi pidempi niillä, joilla esiintyi oireiden helpotusta. Bronkoskopiassa havaittiin vastetta 78%:lla potilaista. Vasteen esiintymisellä ja oireiden helpottamisella oli merkittävä yhteys. Komplikaatioita havaittiin 11%:lla potilaista. (Kelly ym. 2000.)

Stoutin ym. tutkimuksessa verrattiin brakyterapiaa ja ulkoista sädehoitoa. Tutkimuksessa seurattiin 99 potilasta, joilla oli uusiutunut keuhkosityöpä. Potilaat saivat hoidoksi joko 30 Gy:n annoksen ulkoista sädehoitoa tai brakyterapiaa. Tutkimuksessa seurattiin yhdeksää oiretta tai kliinistä löydöstä, joita tumori aiheutti sekä kyselykaavakkein että lääkärin tutkimuksen perusteella. Tulosten perusteella molemmissa hoitoryhmissä oireet lievenivät huomattavasti, mutta ulkoista sädehoitoa saaneiden ryhmässä oireet lievenivät jonkin verran enemmän. Kummassakaan hoidossa ei havaittu enempää komplikaatioita, ja potilaiden suorituskyky pysyi samana molemmissa ryhmissä. Ulkoisen sädehoidon aikaansaama oireiden lievittyminen oli kuitenkin pidempikestoisempi kuin brakyterapialla. Myös ulkoista sädehoitoa saaneiden ryhmässä saatiin jonkin verran pidempi elossaoloaika. (Stout ym. 2000.)

Chellan ym. tutkimuksessa tutkittiin brakyterapian vaikuttavuutta palliatiivisena hoitomuotona yhdistettynä Nd-YAG laserhoitoon. Tutkimuksessa oli mukana 209 ei-pienisoluisia keuhkosityöpää sairastavaa potilasta, jotka saivat hoitoa vuosien 1995 ja 1998 välillä. Potilaat jaettiin kahteen ryhmään, joista toinen ryhmä sai ainoastaan Nd-YAG laserhoitoa ja toinen brakyterapiaa laserhoidon lisäksi. Tulosten mukaan pelkkää Nd-YAG hoitoa saaneiden ryhmässä oireeton aika oli 2,8 kuukautta, kun taas molempia hoitoja saaneiden ryhmässä vastaava aika oli 8,5 kuukautta. Pelkkää Nd-YAG hoitoa saaneiden ryhmässä taudin eteneminen alkoi keskimäärin 2,2 kuukauden kohdalla, kun taas molempia hoitoja saaneiden ryhmässä taudin eteneminen alkoi vasta 7,5 kuukauden kohdalla. Brakyterapiaan ei liittynyt tutkimuksen mukaan lisääntyneitä kuolleisuutta tai komplikaatioiden riskiä. (Chella ym. 2000.)

Ofiaran ym. tutkimuksessa tutkittiin brakyterapian hoitotuloksiin vaikuttavia tekijöitä. Tutkimuksessa vaikuttaviksi tekijöiksi on otettu tuumorin ominaisuudet sekä sijainti.

Tutkimuksessa oli mukana 30 potilasta, joilla oli oireita aiheuttava bronkogeeninen karsinooma ja jotka olivat saaneet ulkoista sädehoitoa aiemmin. Potilaat jaettiin sen mukaan, oliko bronkoskopiassa nähty endoluminaalinen tuumori vai submukoosi infiltraatio/ulkoinen kompressio. Lisäksi potilaat jaettiin sen mukaan, oliko kyseessä sentraalinen vai perifeerinen tuumori. Jälkiarvio tehtiin kahdeksan viikon kuluttua hoidosta bronkoskopialla, rtg-kuvilla sekä oirekyselyllä. Tulosten mukaan 15:llä potilaalla havaittiin bronkoskopiassa obstruktion vähenemistä, ja 9:llä potilaalla havaittiin ateleктаasin vähenemistä. Tulosten mukaan molemmissa ryhmissä veriyskä väheni tilastollisesti merkitsevästi. Yskä väheni merkitsevästi ainoastaan submukoosia tautia sairastavilla. Niillä potilailla, joilla oli perifeerinen tuumori, oli parempi vaste veriyskään ja yskään. (Ofiara ym. 1997.)

2 TUTKIMUSMETODI

2.1 Aineisto ja menetelmät

Tutkimukseen otettiin mukaan kaikki ne potilaat, joita oli hoidettu brakyterapialla intrabronkiaalisen tuumorin takia TAYS:ssa vuosien 2000 ja 2011 välisenä aikana. Potilaita seurattiin kuolemaan tai 1.3.2012 asti. Viimeinen tutkimuksessa seurattu brakyterapiahoito tehtiin 6.7.2011. Potilaita tutkimuksessa oli mukana yhteensä 105. Tutkimus on retrospektiivinen tutkimus, ja potilaiden tiedot on kerätty potilasasiakirjojen perusteella. Potilaiden hoito on ollut normaalin hoitokäytännön mukaista, eikä tutkimukseen liity eettisiä ongelmia. Suurella osalla potilaista intrabronkiaalisen tuumorin aiheutti keuhkosityöpä, mutta joillakin potilailla primaarituumori oli muualla, ja brakyterapialla hoidettiin metastaasia. Tilastollisena menetelmänä käytettiin Kaplan-Meier -analyysia.

Taulukossa 6 esitellään tutkimuksessa mukana olleiden potilaiden esitietoja. Primaarituumorin tyypeistä 13,5%:a on luokassa muu tyyppi. Näistä primaarituumori oli yhdellä potilaalla trakean adenokarsinooma, kahdella potilaalla larynkskarsinooma, yhdellä melanooma, kahdella sarkooma, yhdellä kohdun adenokarsinooma, yhdellä adenokystinen karsinooma, kahdella munuaiskarsinooma, kahdella ovarioikarsinooma, kahdella esofaguskarsinooma, yhdellä tonsillojen

epidermoidi karsinooma, yhdellä Hodgkinin lymfooma ja yhdellä Mb Wegener. Kun taudin etenemisestä kerättiin tietoa, laskettiin keuhkokuume taudin systeemiseksi etenemiseksi.

Taulukko 6. Potilaiden esitiedot

Ominaisuus	N/Mediaani	%
Potilaita/N	105	
Nainen/N	23	22
Mies/N	82	78
Ikä/mediaani	70	
Brakysterapia-annos/mediaani	30	
Fraktio/mediaani	10	
Tupakointi		
Ei/N	6	5,7
Kyllä, lopettanut/N	46	43,8
Kyllä, tupakoi edelleen/N	38	36,2
Askivuodet/mediaani	40	
Keuhkosityöpi tyyppi		
Levyepiteelikarsinooma	63	60,0
Adenokarsinooma	13	12,4
Makrosellulaarinen anaplastinen karsinooma	2	1,9
Muu ei-pienisolainen karsinooma	7	6,7
Pienisolainen karsinooma	5	4,8
Muu karsinooma	14	13,5
T-luokitus		
0/N	1	1,0
1/N	7	6,7
2/N	16	15,2
3/N	11	10,5
4/N	69	65,7
Kasvaimen sijainti		
Oikea puoli keuhkoista/N	35	33,3
Vasen puoli keuhkoista/N	36	34,3
Molemmiin puolin/N	9	8,6
Henkitorvessa/N	22	21,0
Tuumorin läpimitta/mediaani	4,0 cm	
Toimintakyky/ECOG		
0/N	7	6,7
1/N	52	49,5
2/N	28	26,7
3/N	14	13,3
4/N	3	2,9
Oli tehty leikkaus ennen		

hoitoa/N	10	9,5
Sai ulkoista sädehoitoa ennen brakyterapiaa/N	42	40,0
Sai ulkoista sädehoitoa brakyterapian jälkeen/N	17	16,2
Sai sytostaattihoitoa ennen brakyterapiaa/N	26	24,8
Sai sytostaattihoitoa brakyterapian jälkeen/N	13	12,4
Atelektaasia ennen brakyterapiaa/N	47	44,8

3 TULOKSET

Taulukossa 7 esitellään tutkimustuloksia. Potilaiden keskimääräinen elinikä oli 69 vuotta, ja eliniän mediaani 70 vuotta. Potilaiden keskimääräinen elossaoloaika oli 9,0 kk hoidon aloituksen jälkeen, ja vastaava mediaani 4,5 kk. Keskimääräinen aika hoidon alusta oireiden alkamiseen oli 6,7 kk, ja vastaava mediaani 2,4 kk. Yhdeksän potilasta menehtyi kolmen päivän sisällä brakyterapian lopettamisesta. Näistä viidellä potilaalla kuolinsyynä oli laajalle kasvanut keuhkotuumori. Yhdellä potilaalla kuolinsyynä oli pneumothorax, ja yhdellä potilaalla akuutti sydäninfarkti. Kahden potilaan kuolinsyytä ei ollut tiedossa. 29:llä potilaalla esiintyi komplikaatioita. Kahdella esiintyi hengenahdistusta, yhdellä nielemisvaikeutta, kolmella pneumothorax, yhdellä bronkiaalista verenvuotoa, yhdellä poltteen tunnetta ylävatsalle, neljällä kuumeilua, kolmella yskää, kahdella sydänlihasiskemiaa, neljällä veriyskää, kahdella pneumonia, yhdellä värjäyspositiivinen tuberkuloosi, yhdellä subglottinen striktuura ja yhdellä oikeanpuoleista nielukipua. Hoitovaste brakyterapialle on arvioitu viimeisellä hoitokerralla.

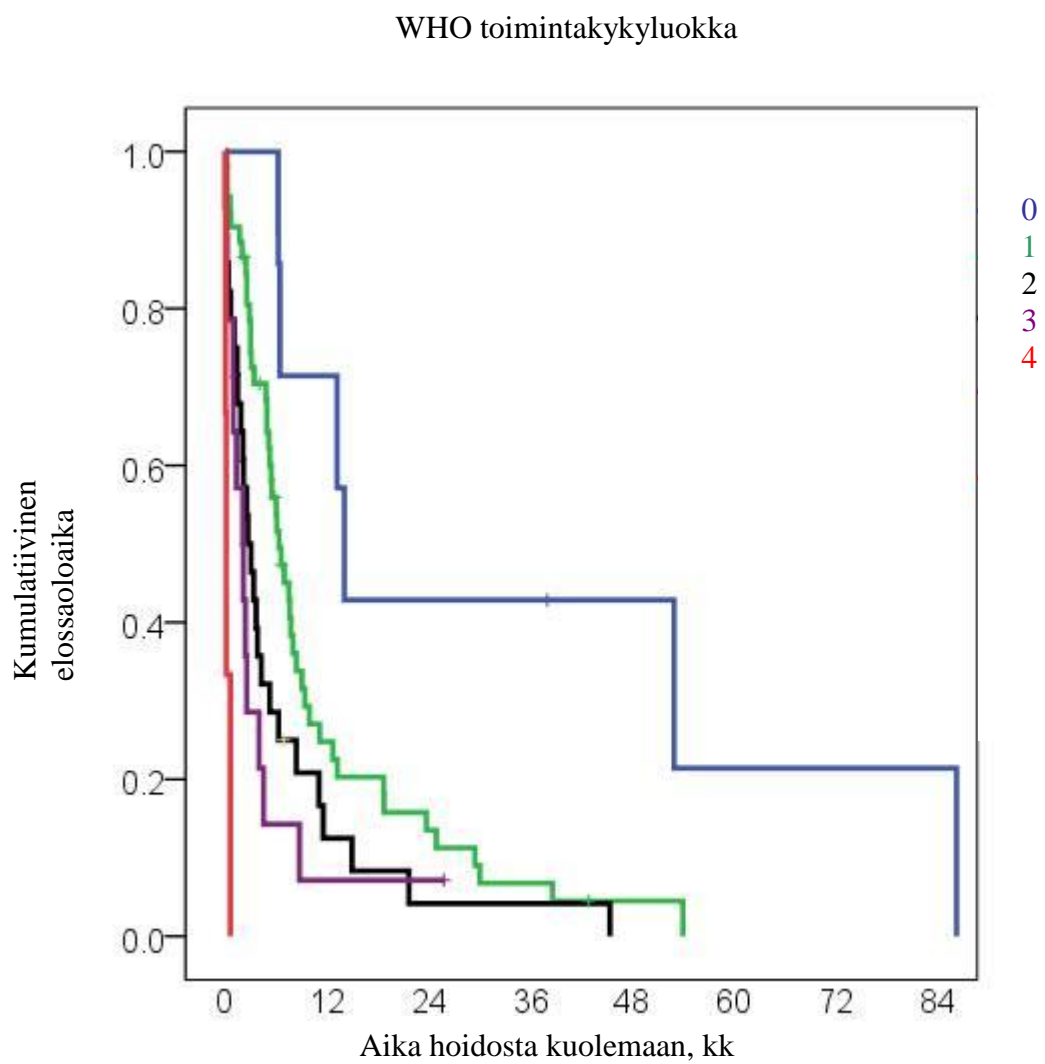
Taulukko 7. Tutkimustulokset

Kuvaus	N/Mediaani	%
Elosaoloaika hoidon		

alusta/mediaani	4,8 kk	
Elinikä/mediaani	70 v	
Hoitovaste brakyterapialle		
Täydellinen/N	16	15,2
Osittainen/N	57	54,3
Ei vastetta/N	23	21,9
Atelektaasin laukeaminen hoidon jälkeen/N	13	12,4
Taudin eteneminen seuranta-aikana		
Paikallisesti/N	20	19,0
Systeemisesti/N	44	41,9
Komplikaatioita/N	29	27,6

Elossaoloaikaan vaikuttavia tärkeimpiä tekijöitä oli tutkimuksen mukaan toimintakykyluokka ja syöpätyyppi. Kuvat 2 ja 3 kuvaavat näitä. Tämä tulos saadaan, kun elossaoloaikana pidetään aikaa diagnoosista kuolemaan tai hoidon alusta kuolemaan. Aika diagnoosista kuolemaan on kuitenkin oleellisempi, koska joillakin potilailla aika diagnoosista hoidon aloitukseen on hyvin pitkä. Näillä potilailla tauti on luonnollisesti kuormittanut elimistöä systeemisesti jo pidempään, mikä vääristää tuloksia, jos elinaikana pidetään aikaa hoidon alusta kuolemaan. Näin kävi, kun tutkittiin edeltävän sädehoidon vaikuttavuutta elinaikaan (Kuvat 4 ja 5). Elossaoloaika on edeltävää sädehoitoa saaneilla potilailla merkittävästi lyhyempi, jos elossaoloaikana pidetään aikaa hoidon alusta kuolemaan. Jos taas elossaoloaika on diagnoosista kuolemaan, ei edeltävä sädehoito ole enää vaikuttava tekijä. Koska ne potilaat, jotka ovat saaneet edeltävää sädehoitoa, ovat myös pääasiassa sairastaneet syöpää pidempään, voidaan ajatella, että edeltävä sädehoito ei ole brakyterapian kanssa elossaoloaikaa lyhentävä tekijä. Edeltävää sädehoitoa saaneilla potilailla havaittiin myös enemmän atelektaasia, mikä myös huonontaa itsessään heidän ennustettaan. Kuvat 4 ja 5 esittävät edeltävän sädehoidon vaikuttavuutta kummallekin elossaoloajalle. Myös hoitovaste brakyterapialle oli tutkimuksen mukaan merkittävä elossaoloaikaan vaikuttava tekijä, jos elossaoloaikana pidetään aikaa hoidon alusta kuolemaan. Tätä tulosta voidaan kuitenkin pitää todellisena, toisin kuin edeltävän sädehoidon vaikuttavuutta. Brakyterapiavaste ei ole merkittävä tekijä, jos aikana pidetään aikaa diagnoosista kuolemaan, mutta tätä tulosta vääristää joidenkin potilaiden pitkä elossaoloaika jo diagnoosista hoitoon. Kuvat 6 ja 7 esittävät brakyterapiavasteen vaikuttavuutta kumpaankin elossaoloaikaan. Brakyterapian jälkeen annettu sytostaattihoito oli tutkimuksen mukaan myös elossaoloaikaan vaikuttava tekijä. Tämä ei kuitenkaan välttämättä ole todellinen tulos, vaan saattaa selittyä sillä, että toimintakyvyltään paremmassa luokassa olevat potilaat ovat saaneet brakyterapian jälkeistä sytostaattihoitoa, ja heidän elinaikansa on myös toimintakyvyn takia pidempi. Kuva 8

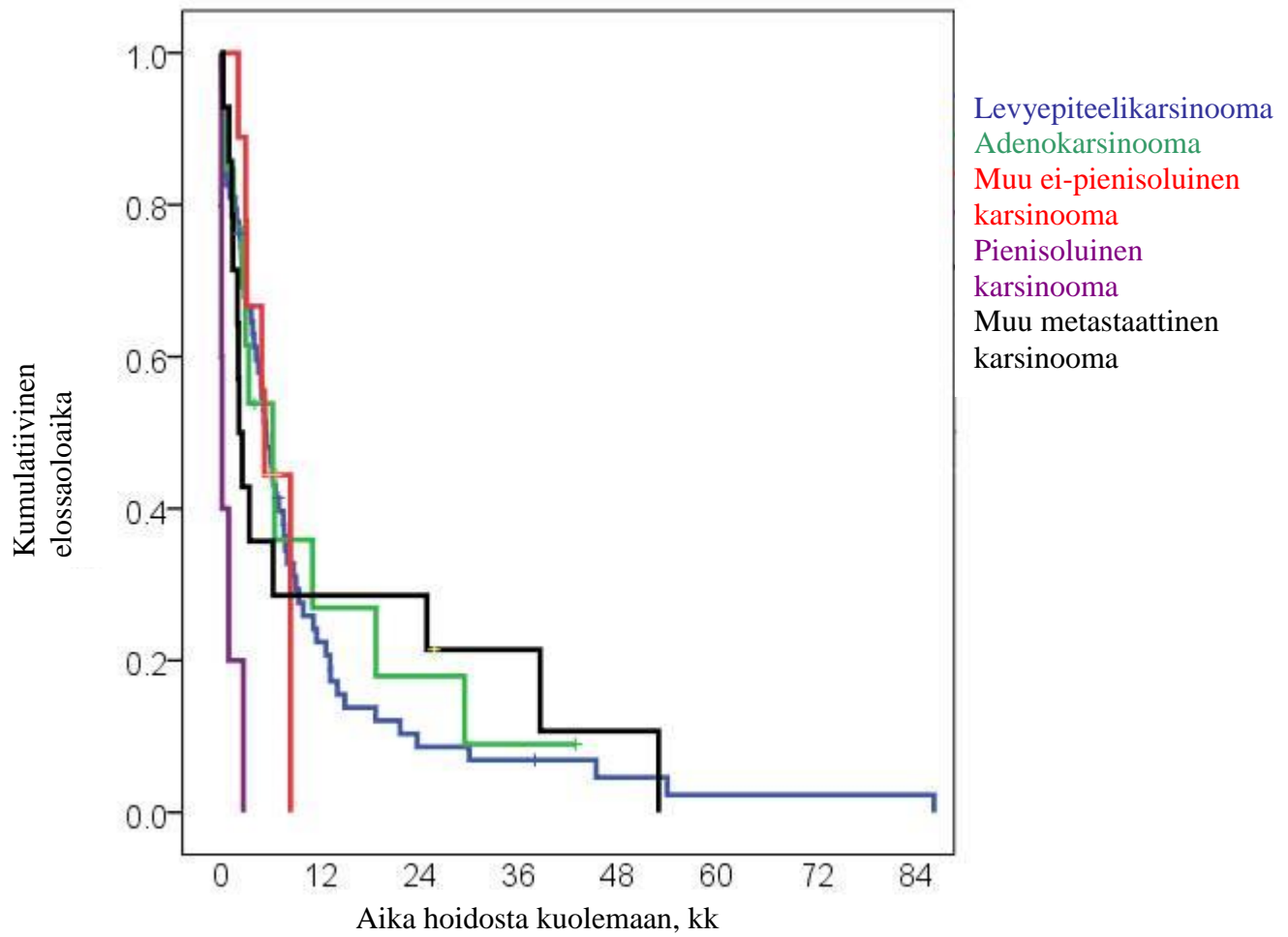
esittää hoidon jälkeisen sytostaattihoidon vaikutusta elinaikaan.



P-arvo < 0,001

Kuva 2. Toimintakykyluokan vaikutus elinaikaan

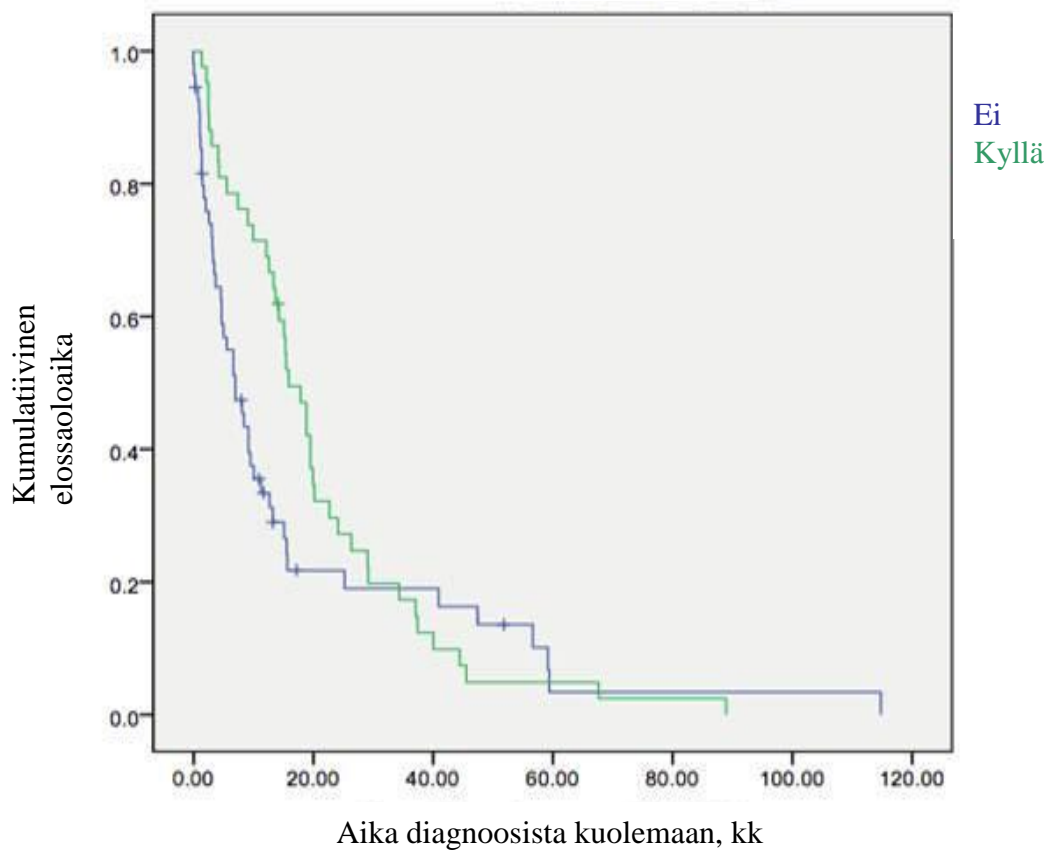
Syöpätyyppi



P-arvo 0,022

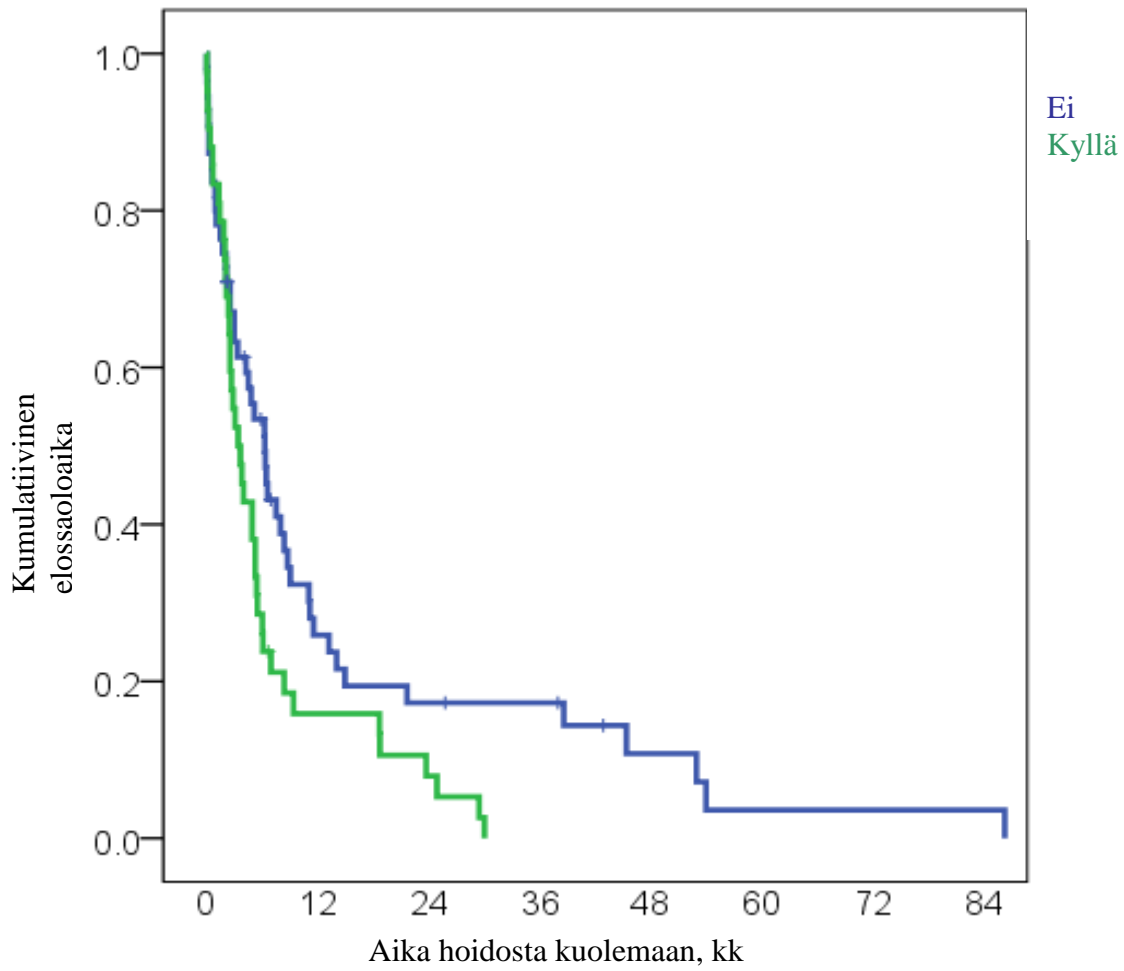
Kuva 3. Syöpätyypin vaikutus elinaikaan

Edeltävä sädehoito



Kuva 4. Brakyterapiahoitoa edeltävän sädehoidon vaikutus elinaikaan, kun aika on diagnoosista kuolemaan

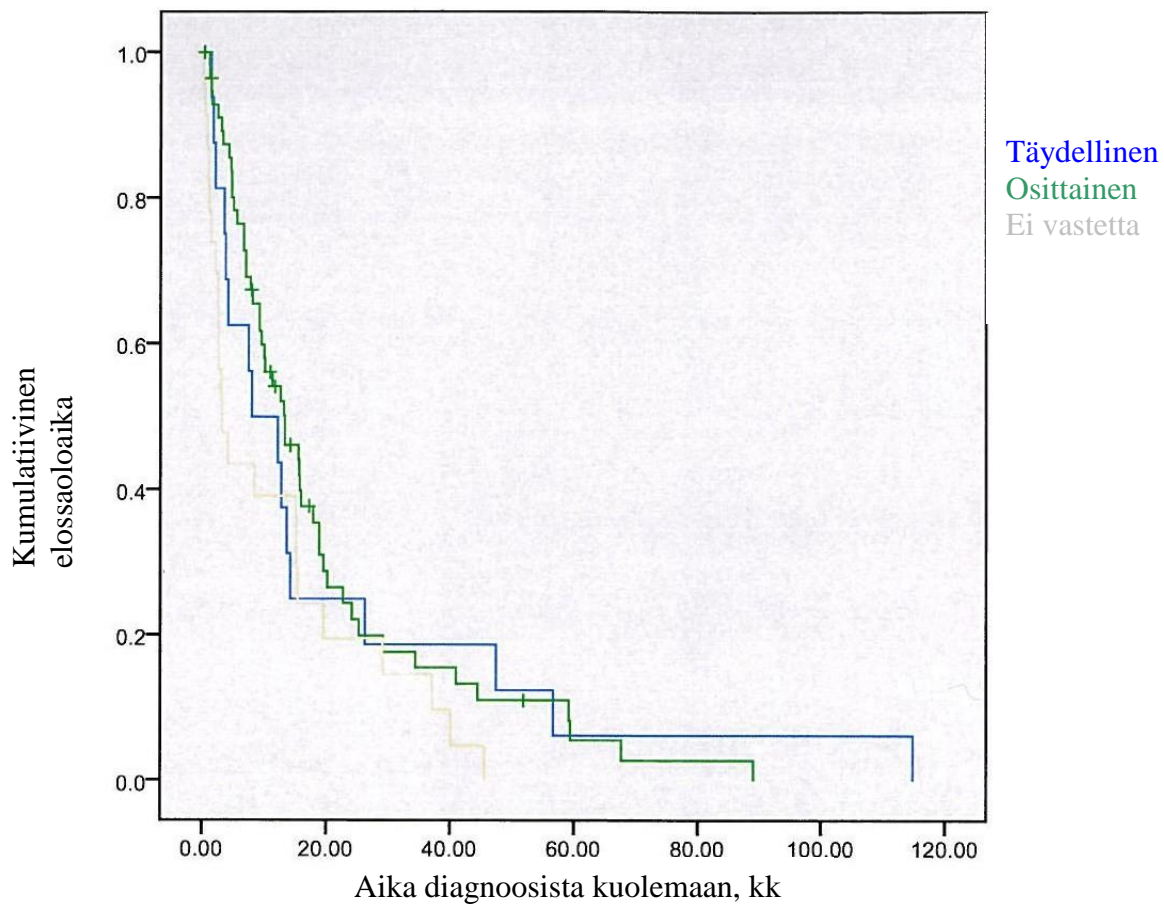
Edeltävä sädehoito



P-arvo 0,027

Kuva 5. Brakyyterapiahoitoa edeltävän sädehoidon vaikutus elinaikaan, kun aika on hoidon alusta kuolemaan

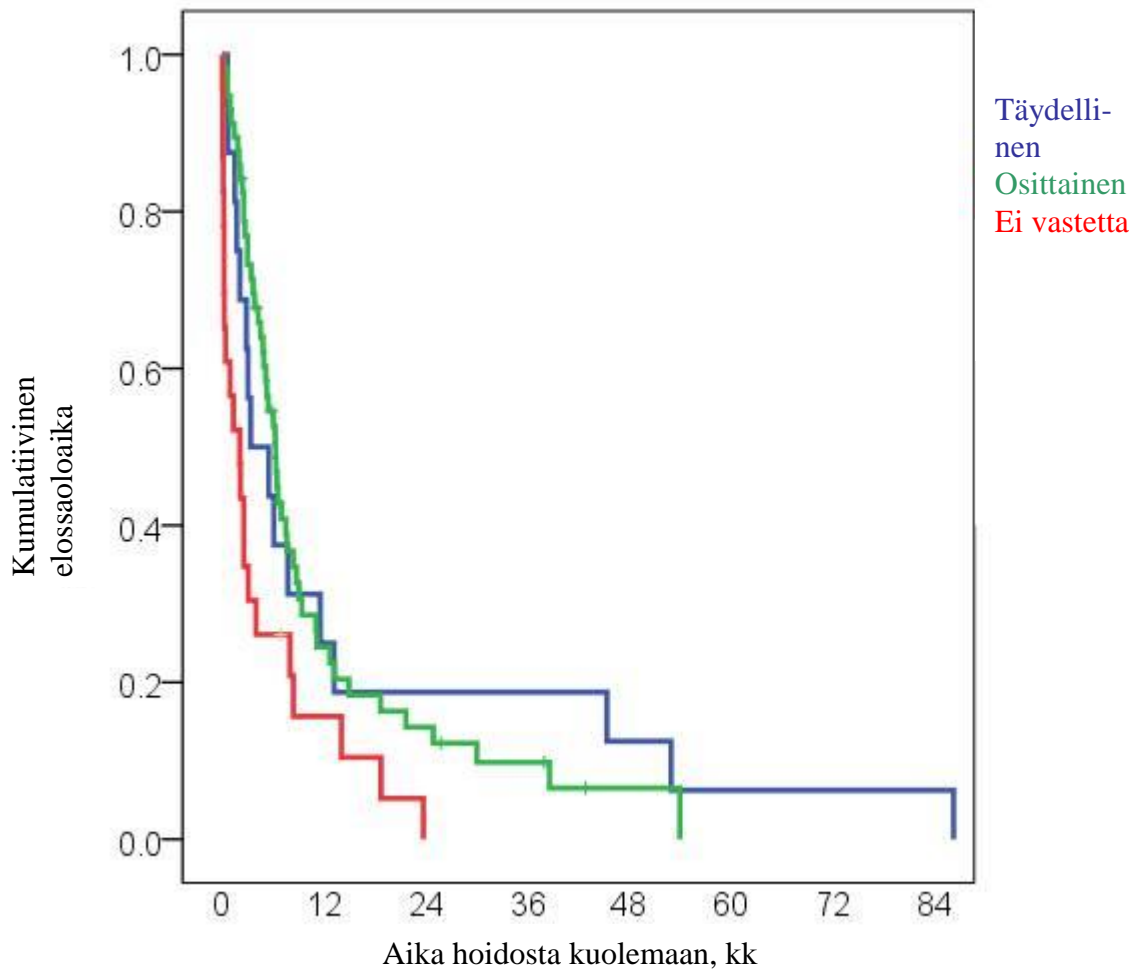
Hoitovaste viimeisessä
bronkoskopiassa



P-arvo 0,136

Kuva 6. Kolmannen hoitokerran vaikutus elinaikaan, kun aika on diagnoosista kuolemaan

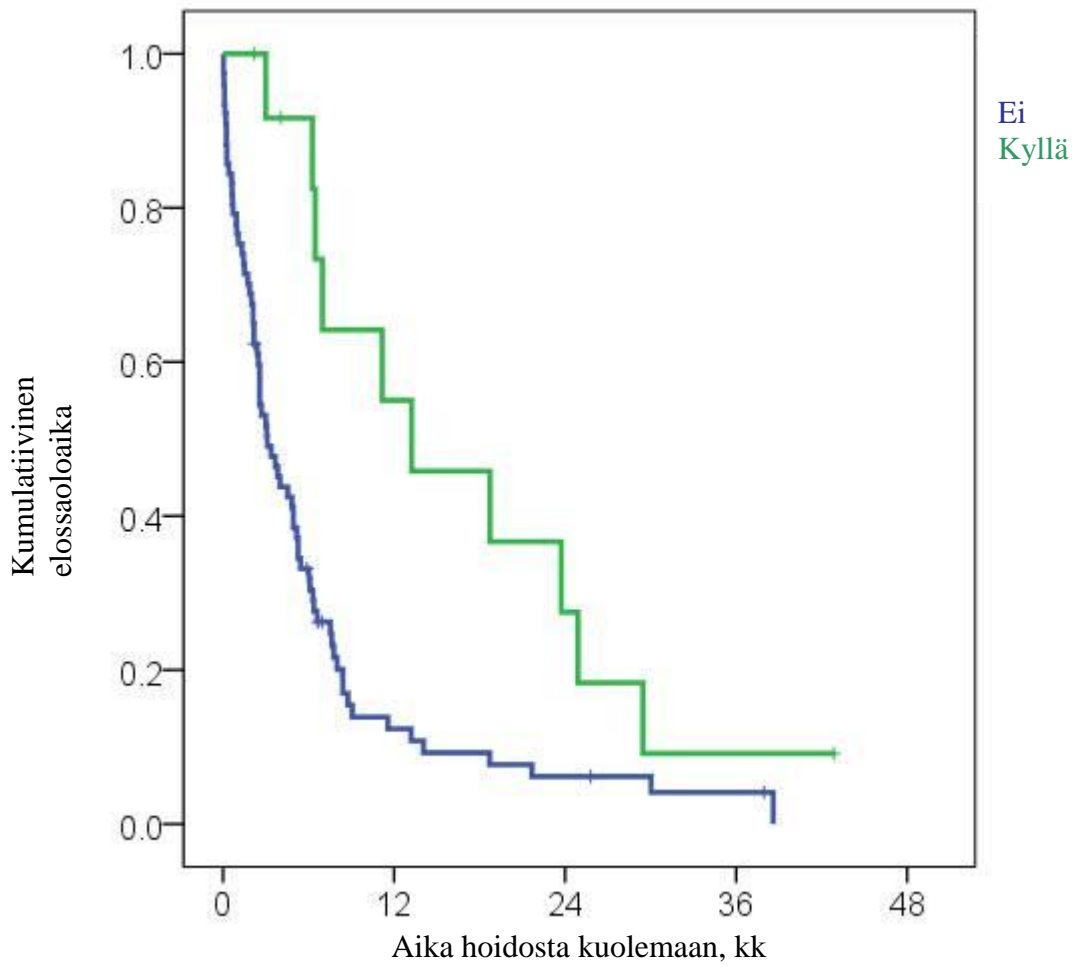
Hoitovaste viimeisessä
bronkoskopiassa



P-arvo 0,014

Kuva 7. Kolmannen hoitokerran vaikutus elinaikaan, kun aika on hoidon alusta kuolemaan

Kemoterapia
brakyterapiahoidon jälkeen



P-arvo 0,004

Kuva 8. Brakyterapiahoidon jälkeisen kemoterapian vaikutus elinaikaan

4 POHDINTA

Tulosten mukaan WHO:n toimintakykyluokka on tärkein elossaoloaikaa ennustava tekijä. Samaan tulokseen on tultu muissakin tutkimuksissa. Hauswaldin ym. retrospektiivisessä tutkimuksessa tulosten mukaan Karnofskyn toimintakyky 80% tai enemmän ennustaa pidempää elossaoloaikaa (Hauswald ym. 2010). Manalin ym. tutkimuksessa pidempää elossaoloaikaa ennusti muun muassa se, että obstruktion liittyi vain yksi oire, mikä myös viittaa parempaan toimintakykyluokitukseen (Manali ym. 2010). Escobar-Sacristan ym. saivat tutkimuksessaan erittäin hyvän vasteen brakyterapiahoidolle vähäisin komplikaatioin, ja tässä tutkimuksessa syynä tuloksiin on varmasti ainakin osittain se, että tutkimukseen hyväksyttiin mukaan ainoastaan potilaita, joiden toimintakykyluokka oli Karnofskyn luokituksella 60 tai enemmän (Escobar-Sacristan ym. 2004). Myös Anacakin ym. tutkimuksessa elossaoloaika oli tulosten mukaan merkittävästi pidempi alle 60-vuotiailla, joiden toimintakyvyn voi myös olettaa olevan parempi (Anacak ym. 2001).

Edeltävän sädehoidon elossaoloaikaa lyhentävä ja brakyterapiahoidon jälkeisen sytostaattihoidon elossaoloaikaa pidentävä vaikutus eivät välttämättä ole todellisia, vaan niiden vaikuttavuus saattaa selittyä myös muilla tekijöillä. Mallickin ym. tutkimuksessa verrattiin ulkoisen sädehoidon ja brakyterapian yhdistelmähoitoa pelkkään brakyterapiaan. Siinä ei ryhmien välille saatu oleellista eroa. Vain elämänlaatu parani hieman enemmän yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä. (Mallick ym. 2006.) Ozkokin ym. tutkimuksessa ei yhdistelmähoitoa ja pelkkää brakyterapiaa saaneiden ryhmien välillä ollut merkittävää eroa oireiden lievittymisen suhteen. Elosaoloaika oli pidempi suurinta ulkoista sädehoitoa ja brakyterapiaa saaneiden ryhmässä. (Ozkok ym. 2008.) Tämä kuitenkin selittyy sillä, ettei potilaita oltu satunnaistettu vaan heidät jaettiin ryhmiin keuhkosityövän tilanteen mukaan.

Tulosten mukaan myös viimeisellä brakyterapiakerralla arvioitu vaste hoidoille oli merkittävä elossaoloajan ennustaja. Tätä ei seurattu yhtä systemaattisesti kuin monissa muissa tutkimuksissa, joissa tehtiin erillinen bronkoskopia tietyn ajan kuluessa hoitojen loppumisesta. Tutkimuksessamme vaste viimeisen hoitokerran yhteydessä oli arvioitu 96:ssa tapauksessa. Anacakin ym. tutkimuksessa tulosten mukaan elossaoloaika oli merkittävästi pidempi niillä, joiden vaste bronkoskopiaalle oli

täydellinen (Anacak ym. 2001). Myös Ozkokin ym. tutkimuksessa yhdellä ryhmistä havaittiin bronkoskopiavasteen lisäävän merkittävästi elossaoloaikaa (Ozkok ym. 2008). Guarnacellin ym. tutkimuksessa oireiden helpottamisella ja bronkoskopiavasteella havaittiin tilastollinen yhteys. Oireiden helpottamisen havaittiin vaikuttavan elossaoloaikaan pidentävästi, jolloin voidaan päätellä myös bronkoskopiavasteen vaikuttavan elossaoloaikaan. (Guarnacelli ym. 2010.)

Tutkimuksen vahvuus on se, että potilaiden elossaoloaikoja on voitu seurata tarkasti. Heikkous puolestaan on se, ettei potilaiden subjektiivista vointia seurattu aktiivisesti ennen ja jälkeen hoitojen. Sekä aikaisempien tutkimuksien että tämän tutkimuksen perusteella brakyterapiaa voidaan pitää keuhkosyövän hyvänä palliativisena hoitomuotona muiden hoitojen rinnalla. Muissa tutkimuksissa oireet ovat seurannassa helpottaneet varsin merkittävästi, ja akuutisti kuolemaan johtavien komplikaatioiden määrä on tässä tutkimuksessa ja muissakin tutkimuksissa ollut varsin vähäinen. Elosaoloaika on tässä tutkimuksessa hoidon alusta kuolemaan samaa tasoa muiden kansainvälisten tulosten kanssa.

Näyttää myös siltä, että äkillisten kuolintapausten määrä lyhyen ajan sisällä hoidon aloittamisesta on ollut viime vuosina selvästi pienempi. Tämä selittyy sekä potilasvalinnan että hoitotekniikan kehittymisellä. Brakyterapia tulee myös jatkossa olemaan yksi tärkeä intrabronkiaalisten syöpäkasvaimien hoitomuoto erityisesti yhdistettynä muihin tekniikoihin, ulkoiseen sädehoitoon ja sytostaattihoitoihin.

5 LÄHDELUETTELO

Anacak Y, Mogulkoc N, Ozkok S et al. High Dose Rate endobronchial brachytherapy in combination with external beam radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2011; 34: 253-259.

Aronowitz JN, Aronowitz SV, Robison RF. Classics in brachytherapy: Margaret Cleaves introduces gynecologic brachytherapy. *Brachytherapy* 2007; 6: 293-297.

Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. *Eur Respir J* 2004; 24: 898-904.

Celebioglu B, Gurkan GU, Erdogan S et al. High Dose Rate Endobronchial Brachytherapy Effectively Palliates Symptoms Due To Inoperable Lung Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2002; 32(11): 443-448.

Centers for Disease Control and Prevention. 2006 Surgeon General's Report – The Health

Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke. [WWW-dokumentti].
<[www.cdc.gov/tobacco/data statistics/sgr/2006/index.htm](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2006/index.htm)>
Luettu 1.12.2012.

Centers for Disease Control and Prevention. 2004 Surgeon General's Report – The Health Consequences of Smoking. [WWW-dokumentti].
<[www.cdc.gov/tobacco/data statistics/sgr/2004](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2004)>
Luettu 1.12.2012.

Chella A, Ambrogi MC, Ribeghini A et al. Combined Nd-YAG laser/HDR brachytherapy versus Nd-YAG laser only in malignant central airway involvement: a prospective randomized study. *Lung Cancer* 2000; 27: 169-175.

Escobar-Sacristan JA, Granda-Orive JJ, Gutierrez Jimenez T et al. Endobronchial brachytherapy in the treatment of malignant lung tumours. *Eur Respir J*. 2004; 24: 348-352.

Freitag L, Macha H-N, Loddenkemper R. Interventional bronchoscopic procedures. *Eur Respir Mon* 2001; 17: 272-304.

Guilcher M, Prerest B, Sunyach M et al. High-Dose-Rate Brachytherapy for Non-Small-Cell Lung Carcinoma: A Retrospective Study of 226 Patients. *Int J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2011; 79(4): 1112-1116.

Guarnaschelli JN, Jose BO. Palliative High-Dose-Rate Endobronchial Brachytherapy for Recurrent Carcinoma: The University of Louisville Experience. *Journal of Palliative Medicine* 2010; 13: 981-989.

Hauswald H, Staber E, Rochet N. Treatment of Recurrent of Recurrent Bronchial Carcinoma: The Role of High-Dose-Rate Endoluminal Brachytherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2010; 77: 373-377.

Kelly JF, Delclos ME, Morice RC et al. High Dose Rate Endobronchial Brachytherapy Effectively Palliates Symptoms Due To Airway Tumours: The 10-Year MD Anderson Cancer Centre Experience. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2000; 48(3): 697-702.
Kouri M, Kangasmäki A. Moderni sädehoito. *Duodecim* 2009; 125(9): 947-958.

Kulesza P, Ramchandran K, Patel JD. Emerging Concepts in the Pathology and Molecular Biology of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Am J Clin Pathol* 2011; 136: 228-238.

Langendijk H, de Jong J, Tjwa M et al. External irradiation versus external irradiation plus endobronchial brachytherapy in inoperable non-small cell lung cancer: a prospective randomized study. *Radiotherapy and Oncology* 2001; 58: 257-268.

Mallick I, Sharna SC, Behera D et al. Optimization of dose and fractionation of endobronchial brachytherapy with or without external radiation in the palliative management of non-small cell lung cancer: A prospective randomized study. *J Cancer Res Ther* 2006; 2: 119-125.

Manali ED, Stathopoulos GT, Gildea TR et al. High-Dose-Rate Endobronchial Radiotherapy for Proximal Airway Obstruction Due to Lung Cancer: 8-Year Experience of a Referral Center. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* 2010; 25: 207-213.

Michailidou I, Becker HD, Eberhardt R. Bronchoscopic high-dose-rate brachytherapy. *Eur Respir*

Mon 2010; 48: 173-189.

National Comprehensive Cancer Network Guidelines 2012. Non-Small Cell Lung Cancer. [WWW-dokumentti]. <www.nccn.org/professionals/physician_gls/guidelines.asp#site>
Luettu 1.12.2012.

National Comprehensive Cancer Network Guidelines 2012. Small Cell Lung Cancer.[WWW-dokumentti]. <www.nccn.org/professionals/physician_gls/guidelines.asp#site>
Luettu 1.12.2012.

Ofiara L, Schwartzman K, Levy RD et al. Local Determinants of Response to Endobronchial High-Dose Rate Brachytherapy in Bronchogenic Carcinoma. Chest 1997; 112: 946-953.

Ozkok S, Karakoyun-Celik O, Goksel T et al. High dose rate endobronchial brachytherapy in the management of lung cancer: Response and toxicity evaluation in 158 patients. Lung Cancer 2008; 62: 326-333.

Petersen I. The Morphological and Molecular Diagnosis of Lung Cancer. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(31-32): 525-31.

Peto R, Darby S, Deo H et al. Smoking, smoking cessation and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. BMJ 2000; 321: 323-329.

Stout R, Barber P, Burt P. Clinical and quality of life outcomes in the first United Kingdom randomized trial of endobronchial brachytherapy (intraluminal radiotherapy) vs external beam radiotherapy in the palliative treatment of inoperable non-small cell lung cancer. Radiotherapy and Oncology 2000; 56: 323-327.

Skowronek J, Kubaszewska M, Kanikowski M et al. HDR Endobronchial brachytherapy (HDRBT) in the management of advanced lung cancer – Comparison of two different dose schedules. Radiotherapy and Oncology 2009; 93: 436-440.

Salloum RG, Smith TJ, Jensen GA et al. Using Claims-Based Measures to Predict Performance Status Score in Patients With Lung Cancer. Cancer 2011; 117: 1038-1048.

Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). Chest 2007; 132: 149-160.

Suomen Syöpärekisteri. Tilastot. [WWW-dokumentti].
<www.cancer.fi/syoparekisteri/tilastot/ajantasaiset-perustaulukot/>
Luettu 1.12.2012.

Suomen Syöpärekisteri. Syöpäpotilaiden eloonjäämisluvut. [WWW-dokumentti].
<www.cancer.fi/syoparekisteri/tilastot/syopapotilaiden-eloonjaamisluvut/>
Luettu 1.12.2012.

Tenhunen M, Joensuu H, Teppo L, Roberts PJ. Syöpätaudit. Kustannus Oy Duodecim 2010.

Zorlu F, Selek U, Emri S et al. Second Line Palliative Endobronchial Radiotherapy with HDR Ir 192 in Recurrent Lung Carcinoma. Yonsei Med J 2008; 49(4): 620-624.

